

**ANGIOKERATOMA CORPORIS
DIFFUSUM MIT CEREBRALEN
KRAMPFANFÄLLEN**

Friedrich Schwanghart

München

1972

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn
und der Neurochirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Marguth

ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM MIT CEREBRALEN KRAMPFANFÄLLEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen
Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Schwanghart
aus München

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. A. Kollmannsberger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Marguth

Bekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 1972

Meinen Eltern •
und
Herrn Johannes Kotthoff
in Dankbarkeit gewidmet

Der Studienstiftung des deutschen Volkes
möchte ich an dieser Stelle für die För-
derung meines Studiums danken

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK	2
3. SYNONYME	4
4. PATHOGENESE	5
4.1. Biochemie	5
4.2. Morphologie	9
5. GENETISCHE BETRACHTUNGEN BEIM ACD .	12
6. MORPHOLOGIE DER PATHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN BEIM ACD	15
6.1. Haut und Anhangsgebilde	15
6.2. Herz	16
6.3. Blutgefäße	18
6.4. Nervensystem	19
6.4.1. Zentralnervensystem und vegetatives Nervensystem	19
6.4.2. Peripheres Nervensystem	24
6.5. Niere	26
6.6. Magen-Darm-Trakt	28
6.7. Respirationstrakt	29
6.8. Knochen	30
6.9. Elektronenmikroskopische Untersuchungen	31
6.10. Histologische Diagnosesicherung . .	33
6.11. Fixation, Färbung, Mikroskopie . . .	34

7.	SYMPTOMATIK BEIM ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM	36
7.1.	Stadieneinteilung	36
7.2.	Hautveränderungen	37
7.3.	Neurologische Symptome	43
7.4.	Ophthalmologische Symptome	54
7.5.	Kardiovaskuläre Symptome	58
7.6.	Renale Symptome	62
7.7.	Weitere Symptome	63
8.	KASUISTIK	65
8.1.	Krankengeschichte I	65
8.2.	Krankengeschichte II	73
9.	DISKUSSION	78
10.	ABBILDUNGEN UND TABELLE	108
11.	ZUSAMMENFASSUNG	120
12.	LITERATURVERZEICHNIS	122
	ADDENDUM	139

1. EINLEITUNG

Das Angiokeratoma corporis diffusum (ACD) oder Morbus Fabry ist eine seltene hereditäre Lipoidstoffwechselerkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch einen typischen Hautbefund, der im Kindesalter der vorwiegend männlichen Patienten erstmals in Erscheinung tritt. Im späteren Leben gewinnen die Veränderungen an zahlreichen inneren Organen, besonders an Herz, Nieren und Gefäßen, zunehmende klinische Bedeutung und gestalten die Prognose des Krankheitsbildes ungünstig. Charakteristisch für die Erkrankung ist auch eine vieltätige neurologische Symptomatik.

In dieser Arbeit werden zwei Patienten mit ACD vorgestellt, bei denen es auch zu epileptischen Anfällen gekommen war. Auf Anregung von Frau Priv. doz. Dr. Kollmannsberger habe ich mir außerdem zur Aufgabe gestellt, an Hand der derzeit vorliegenden Literatur die neurologische Symptomatik beim Morbus Fabry näher zu untersuchen und Möglichkeiten der Pathogenese zu diskutieren.

2. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Erstmals beschrieben wurde das Angiokeratoma corporis diffusum 1898 gleichzeitig von FABRY in Deutschland (31) und von ANDERSON in England (1). Aufgrund der Hautveränderungen, welche FABRY zunächst als eine besondere Art von Purpura betrachtete, benannte er das Krankheitsbild "Purpura haemorrhagica nodularis". Diese Bezeichnung ersetzte er später durch den heute noch geläufigen Begriff "Angiokeratoma corporis diffusum" (33). ANDERSON berichtete unter dem Titel "A case of 'Angiokeratoma'" über einen Fall, bei dem zahlreiche purpurrote hanfkorngroße Knötchen über die gesamte Körperoberfläche mit Ausnahme des Gesichtes, der Handteller und Fußsohlen disseminiert aufgetreten waren. Sowohl FABRY wie auch ANDERSON erwähnten in ihren ersten Beschreibungen neben den Hautveränderungen auch interne Krankheitssymptome, ohne dabei jedoch Rückschlüsse auf etwaige Zusammenhänge zu ziehen. In der Folgezeit wurden einige wenige neue Fälle beschrieben und in manchen Veröffentlichungen sogar Zeichen einer Mitbeteiligung von Herz, Kreislauf, Niere, Auge und Nervensystem erwähnt (40 a, 87, 98 a, 114, 118, 120, 122, 124, 134). Zweimal diskutierte man sogar die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen den Affektionen von Haut und Niere (98 a, 114). Erst 1939 zeigten die holländischen Autoren RUITER u. POMPEN (100) anlässlich der Untersuchung dreier Brüder, daß das bis dahin nur dermatologisch gesehene Krankheitsbild der Fabry'schen Erkrankung eine Beziehung zu inneren Organveränderungen aufweisen kann, die in erster Linie Herz, Kreislauf und Niere betreffen. Die Autoren gaben der Erkrankung deshalb auch die Bezeichnung "cardio-vaso-renaler Symptomenkomplex". Durch die Obduktion zweier Fälle konnten POMPEN, RUITER u. WYERS die klinischen Befunde auch morphologisch bestätigen (92). Sie äußerten dabei erstmals die Vermutung,

daß dem Krankheitsgeschehen eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung im Sinne einer Thesaurismose zugrunde liegen müsse. Lange Zeit war die Art der gespeicherten Substanz unbekannt. Erst 1963 gelang es SWEETLEY u. KLIONSKY, aus der Niere eines an M. Fabry verstorbenen Patienten ein neutrales Glykolipid, und zwar in erster Linie Ceramidtrihexosid, zu isolieren (121). Diese Substanz konnte später sowohl im Serum wie auch im Urin in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden (18, 72, 127, 128). BRADY u. Mitarb. ermittelten 1967 als Ursache dieser metabolischen Störung das Fehlen des Enzyms Ceramidtrihexosidase (10). Sorgfältige genetische Nachforschungen im Laufe der letzten zehn Jahre führten überdies zu der Erkenntnis, daß dieser Enzymdefekt auf einer fehlerhaften Anlage des X-Chromosoms beruht und in gesetzmäßiger Weise weitervererbt wird (43, 47, 49, 79, 88, 136). Mit Hilfe des Elektronenmikroskops wurden in jüngster Zeit auch die ultrastrukturellen Besonderheiten beim ACD erkannt und Ähnlichkeiten mit anderen Speicherkrankheiten festgestellt (7, 9, 17, 40, 53, 84, 94, 123). Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese der Organveränderungen beim ACD gehen auf WITSCHERL u. MEYER zurück, die versuchten, zwischen primär von der Stoffwechselstörung befallenen und sekundär von den Ablagerungen betroffenen Organen zu unterscheiden (137). Bei aller Erkenntnis über die Zusammenhänge dieses komplexen Krankheitsbildes mußte man sich bislang mit einer symptomatischen Behandlung der Patienten bescheiden (25, 65, 70), obgleich auch bereits erfolgversprechende Versuche vorliegen, den Enzymmangel durch Plasmainfusionen zu substituieren (79b).

3. SYNONYME

Folgende Synonyme sind in der Literatur anzutreffen:

Angiokeratoma corporis diffusum --- Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) --- Morbus Fabry --- Fabry'sche Krankheit --- Fabry's Disease --- Anderson-Fabry Disease --- Diffuse Angiokeratoma --- Diffuse Angiokeratosis --- l'Angiokératose de Fabry --- Angiomatosis miliaris --- Naevus angiokeratosus --- Cardio-vaso-renaler Symptomenkomplex --- Hereditary dystopic lipoidosis --- Thesaurismosis hereditaria lipoidica Ruiter-Pompen-Wyers --- Sphingolipoidosis Sweeley-Klionsky.

Der Begriff "Angiokeratoma corporis diffusum" hat sich international eingebürgert, so daß eine Umbenennung der Krankheit praktisch nicht mehr möglich ist. Dabei ist die Bezeichnung "Angiokeratom" unrichtig: erstens handelt es sich bei den typischen Hauteffloreszenzen nicht um Angiome, also Gefäßwucherungen, sondern um Gefäßweiterungen; und zweitens besteht nur relativ selten eine Hyperkeratose über den Effloreszenzen. Der häufig gebrauchte Begriff "Morbus Fabry" (Fabry'sche Krankheit, Fabry's disease) wird der Tatsache nicht gerecht, daß ANDERSON -- ebenso wie FABRY -- im Jahre 1898 erstmals das Krankheitsbild beschrieben hat. Die Bezeichnungen "hereditary dystopic lipoidosis" (97) und "Thesaurismosis hereditaria lipoidica Ruiter-Pompen-Wyers" (48) weisen richtig darauf hin, daß es sich sowohl um eine Lipoidspeicherkrankheit, als auch um ein erbliches Geschehen handelt. In dieser Arbeit soll an der alten Bezeichnung "Angiokeratoma corporis diffusum" (ACD) festgehalten werden.

4. PATHOGENESE

4.1. Biochemie

Dem Krankheitsbild des Angiokeratoma corporis diffusum liegt eine Störung des Ceramidpolyhexosidstoffwechsels zugrunde. Die Lipoidnatur der gespeicherten Substanz war zwar schon seit 1951 durch die Untersuchungen von KÜHNAU (zitiert in (59)) bekannt geworden; daß es sich dabei aber nicht um ein Diaminophosphatid, wie zuerst angenommen, sondern um ein Ceramidpolyhexosid handelt, wurde erst 1963 durch SWEeley u. KLIONSKY nachgewiesen (121). Sie hatten die Lipoidablagerungen in der Niere eines an M. Fabry verstorbenen Patienten untersucht, und es war ihnen gelungen, zwei Lipide zu isolieren, welche dort in etwa 30-fach höherer Konzentration als normal vorlagen und die keine Phosphorsäure enthielten. Dabei handelte es sich in erster Linie um das Ceramidtrihexosid (N-Acyl-Sphingosin-Glucose-Galactose-Galactose) (Abb.1); die zweite Substanz, das Ceramiddihexosid (N-Acyl-Sphingosin-Galactose-Galactose) war wesentlich geringer vertreten. Es fiel auch auf, daß in einem Fall Glucose an Ceramid gebunden war, im anderen Galactose. Daß es sich beim Dihexosid nicht um ein Abbauprodukt des Ceramidtrihexosids während der säulenchromatographischen Auftrennung handelt, konnte in neuerer Zeit auch damit gezeigt werden, daß CTH und CDH ein unterschiedliches Fettsäurespektrum aufweisen: Im CTH finden sich überwiegend höhere Fettsäuren (80 % C_{22} - C_{24}), Hydroxyfettsäuren sind nicht vorhanden; im CDH sind sowohl unsubstituierte Fettsäuren wie auch Hydroxyfettsäuren nachweisbar (A 23). Auch Ceramidmonohexosid (CMH) läßt sich chromatographisch im Urin und Serum von Fabry-Patienten in erhöhter Konzentration darstellen (72, A 12).

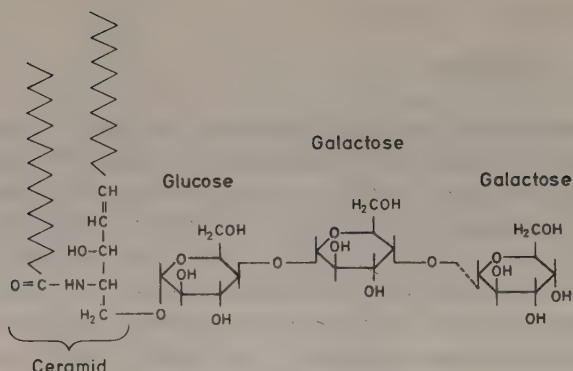


Abb.1 Strukturformel von Ceramidtrihexosid

Im Jahre 1967 fanden BRADY u. Mitarb. (10) in Lymphknoten und Dünndarmmukosa eines 18-jährigen Patienten eine Vermehrung von Ceramidtrihexosid; außerdem konnten sie eine extrem verminderte Aktivität des Enzyms Ceramidtrihexosidase nachweisen, welches für den Abbau von Ceramidtrihexosid verantwortlich ist: Während bei Kontrollpersonen die Enzymaktivität um 6.3 Einheiten pro mg Protein schwankte, fiel sie bei hemizygoten Kranken mit ACD unter den noch meßbaren Wert von 0.05 Einheiten; bei einer heterozygoten Erbmerkmalsträgerin belief sich die Enzymaktivität auf nur etwa 1.1 - 2.1 Einheiten pro mg Protein. Enzyminhibitoren konnten ausgeschlossen werden. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangten MAPES u. Mitarb. (79b) bei der Untersuchung der Plasmaaktivität des selben Enzyms: Auch hier war bei hemizygoten Patienten keine Ceramidtrihexosidase nachweisbar und bei heterozygoten Personen war sie deutlich vermindert.

Nach den gegenwärtigen Vorstellungen über den Glycolipoid-Metabolismus stellt Ceramidtrihexosid ein Zwischenprodukt im Abbau der Globoside (Ceramidtetrahexosid) dar. Letztere werden hauptsächlich in Erythrozytenmembranen, der Niere und anderen viszerale Organen sowie im Zentralnervensystem gefunden. Über das Enzym beta-N-Acetylhexosaminidase (fehlt bei Morbus Sandhoff (A 18), einer Variante der Tay-Sachs'schen Erkrankung) entsteht durch die Abspaltung von N-Acetylgalactosamin Ceramidtrihexosid (Hämatosid). Durch Freisetzung von Galactose aus der Verbindung entsteht mit Hilfe der Ceramidtrihexosidase Ceramiddihexosid (Cytosid, Lactosylceramid). Das Fehlen dieses Enzyms kann für die Anhäufung von Ceramidtrihexosid bei M. Fabry verantwortlich gemacht werden. Durch Abspaltung eines weiteren Galactosemoleküles wird unter Mitwirkung der Ceramiddihexosidase ("lactosylceramide-cleaving-enzyme") das Ceramidmonohexosid (Glucosylceramid, Cerebrosid) gebildet. Beim M. Gaucher wird diese Substanz vermehrt gespeichert. Die akute Form (infantile Form) dieser Krankheit zeichnet sich durch ein gänzlich Fehlen des Enzymes Glucocerebrosidase aus, welches das Glucosylceramid zu Ceramid und Glucose abbaut (Abb. 2).

Die Eigenschaften des Enzyms Ceramidtrihexosidase wurden von BRADY u. Mitarb. (10) und von MAPES u. Mitarb. (79 b) beschrieben: Danach handelt es sich um ein äußerst spezifisch wirkendes Enzym, das nur durch Glucosylsphingosin (Psychosin) teilweise gehemmt werden kann; es hat zwei pH-Wirkungsoptima: das eine liegt bei pH 5.4 (bzw. pH 5.0 (10)), das andere bei einem pH-Wert von 7.2 (79 b). MAPES u. Mitarb. war es auch aufgefallen, daß eine Enzymaktivität im Plasma heterozygoter Patienten mit M. Fabry bei pH 5.4 nachweisbar war, nicht jedoch bei pH 7.2; bei hemizygoten Patienten fehlte die Aktivität bei beiden pH-Werten.

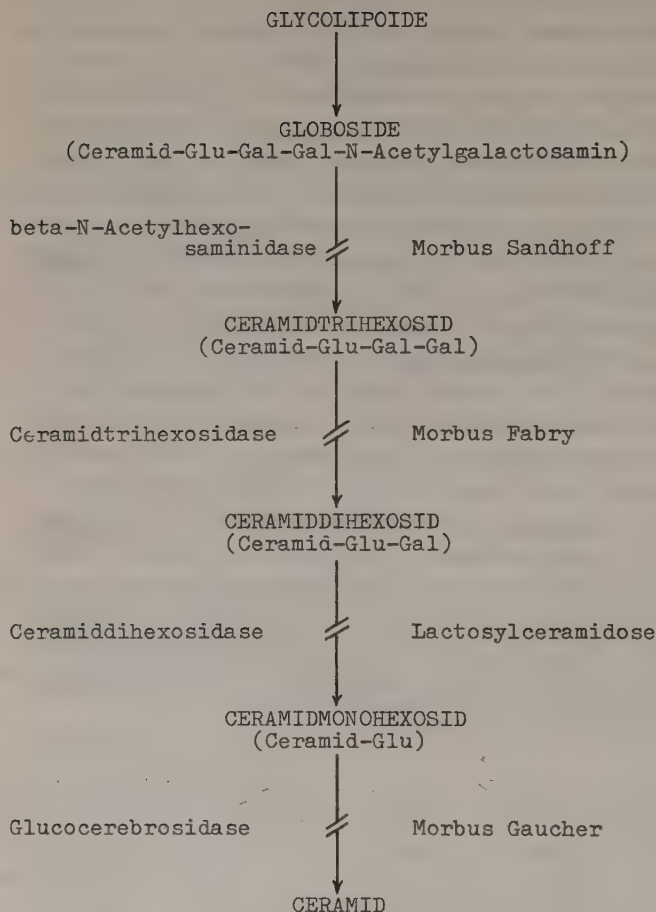


Abb.2 Gegenwärtige Vorstellungen über den biochemischen Abbau der Glycolipide (10, A 18)

Ein weiterer Enzymdefekt beim ACD wurde unlängst von KINT mitgeteilt (A 16, A 17): Er stellte fest, daß das lysosomale Enzym alpha-Galactosidase in den Leukozyten

hemizygoter Patienten fehlte und die Aktivität bei heterozygoten weiblichen Patienten nur 15 - 40 % der Norm betrug. Das relativ einfache Nachweisverfahren bietet ein neues, verlässliches Kriterium für die Diagnosestellung beim ACD.

4.2. — Morphologie

Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese der Organveränderungen beim Angiokeratoma corporis diffusum wurden von WITSCHERL u. MEYER entwickelt (137). Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß zwar grundsätzlich jede Zelle des Körpers das fehlerhafte Genom enthält, daß aber doch nicht alle Organe in gleichem Maße und zur selben Zeit von dem Enzymdefekt betroffen werden. Mit großer Regelmäßigkeit finden sich Lipoidablagerungen im vegetativen Nervensystem, im Herzmuskel und in der glatten Muskulatur. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Ceramidtrihexosid schon unter normalen Bedingungen im Stoffwechsel dieser Zellen eine besondere Rolle spielt. Eine Störung im Abbau dieser Substanz wird deshalb eine vermehrte intrazelluläre Speicherung nach sich ziehen. Aber auch andere Organe wie z.B. Leber, Milz, Niere und Darmschleimhaut enthalten beim Stoffwechselgesunden CTH in geringen Mengen; da jedoch dieser Substanz in jenen Organen keine so große Bedeutung zukommt, werden bei Mangel an CTH-ase die primären Veränderungen vergleichsweise nur minimal ausgeprägt sein. Erst wenn die Speichersubstanz sekundär über den Blutweg in diese Organe gelangt, wird sie auch dort abgelagert werden.

Beim M. Fabry wären nach der Ansicht von WITSCHERL u. MEYER jene Organe, in welchen eine hohe Substratkonzentration für das Enzym CTH-ase schon unter normalen Bedingungen eine besondere Rolle spielt, in erster Linie,

das heißt also p r i m ä r , betroffen. Das träfe für die glatte Muskulatur, den Herzmuskel und die vegetativen Ganglienzellen zu, die in funktioneller Hinsicht e i n System verkörpern.

Gegenüber dem primären, systematischen Befall kommt es durch Übertritt der Speichersubstanz in die Blutbahn oder in das benachbarte Gewebe s e k u n d ä r zu Ablagerungen und Ausscheidung an anderer Stelle. Davon betroffen werden vor allem die Nieren, Elemente des RES wie Knochenmark, Lymphknoten, Gefäßendothelien, Histiozyten, Milz und Leber, sowie nach Ansicht von WITSCHER u. MEYER auch das Auge. Für die kausale Pathogenese der Organveränderungen beim ACD läßt sich somit folgendes hypothetische Schema aufstellen (Abb. 3):

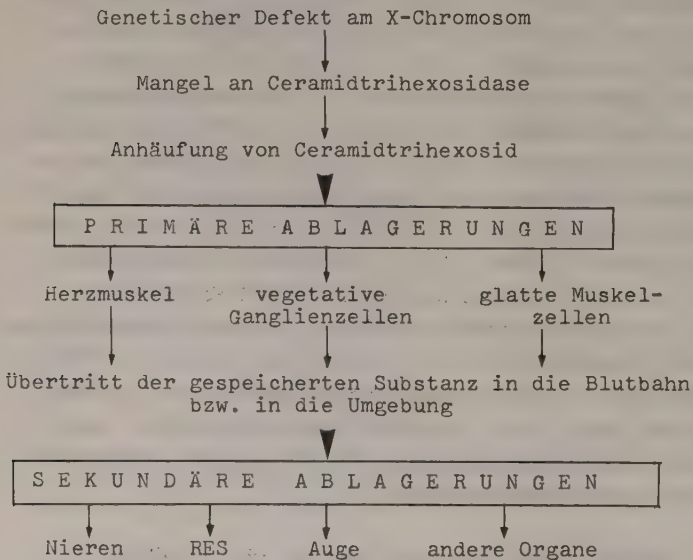


Abb. 3 Schema zur Pathogenese der Organveränderungen nach WITSCHER u. MEYER (1937)

Die Lipoidablagerungen in den Schweißdrüsen und Schleimdrüsen der Bronchien, ferner die Speicherung in den Zwischenzellen des Hodens und in der Hypophyse (42, 43, 118, 122, 138) passen noch nicht in das oben angegebene Schema. Es ist nach wie vor unklar, ob sie als Ausdruck einer primären Erkrankung oder einer sekundären Lipoidaufnahme zu deuten sind. Voraussetzung für die Annahme einer sekundären Ablagerung auf dem Blutwege ist der Nachweis erhöhter Konzentrationen von CTH im Serum, was inzwischen mehrfach gelungen ist (18, 72, 127, 128). Die pathogenetische Trennung von primärem und sekundärem Organbefall ist nach WITSCHERL u. MEYER auch für andere Lipoidosen anwendbar. So stehen z.B. die primären Ablagerungen beim M. Tay-Sachs, die sekundären beim M. Gaucher im Vordergrund. Der M. Fabry nimmt somit eine Zwischenstellung ein. Das ist auch hinsichtlich der chemischen Komplexität der gespeicherten Lipide der Fall, die vom M. Tay-Sachs bis zum M. Gaucher eine Abnahme erkennen läßt, was möglicherweise eine unterschiedliche Wasserlöslichkeit und deshalb Abgabemöglichkeit aus den primär befallenen Zellen zur Folge hat.

Diese Hypothese ist in neuerer Zeit von CHRISTENSEN LOU (A 5) stark angezweifelt worden. Er kam zu der Überzeugung, daß z.B. die cerebralen Veränderungen einzig und allein auf vasculären Störungen beruhen, und daß primäre Stoffwechseldefekte in den Nervenzellen unwahrscheinlich seien (A 25).

5. GENETISCHE BETRACHTUNGEN BEIM ACD

Das ACD ist eine erbliche Lipoidspeicherkrankheit, bei der es durch das Fehlen des Enzyms Ceramidtrihexosidase zur Ablagerung von Stoffwechselprodukten des Glykosidabbaues in verschiedenen Organen kommt. Wie bei anderen hereditären Enzymopathien liegt dem gesamten Krankheitsgeschehen ein Defekt in der Erbsubstanz zugrunde. Familiäre Häufung der Erkrankung wurde in der Literatur wiederholt beschrieben (6, 12, 19, 43, 49, 100, 114, 120, 134). Geographische und soziale Verhältnisse ließen bei einer Anzahl verschiedener Familien Rückschlüsse auf einen gemeinsamen Ursprung zu, so daß man annehmen konnte, daß eine oder zwei Mutationen als Ausgangspunkt zur erblichen Belastung einer größeren Population zu sehen sind (49, 50, 51). Umfassende genetische Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß es sich um ein geschlechtsgebundenes Erbleiden handelt (43, 49, 78, 79, 88, 132, 136), bei dem sich das veränderte Gen auf dem X-Chromosom befindet. Es sind deshalb hemizygote, heterozygote und auch homozygote Erbträger zu unterscheiden. Bei hemizygoten Männern kommen die pathologischen Erscheinungen meist zu voller Wirksamkeit; heterozygote Frauen zeigen oft nur leichte klinische Veränderungen, weshalb eine Diagnose bei ihnen nur selten gestellt wird. Ursprünglich wurde deshalb angenommen, daß nur Männer von den Leiden betroffen würden, doch ist in den letzten Jahren wiederholt über Fälle von ACD bei Frauen berichtet worden (14, 19, 43, 48, 49, 55, 73, 88, 115, 135, 136, A 14, A 27). Bei der Patientin von BURDA u. WINDER, die das volle Bild der Erkrankung bot, hat es sich möglicherweise um eine homozygote Erbträgerin gehandelt (14, 78).

Der vererbte Enzymdefekt weist bei heterozygoten Frauen nur gelegentlich eine Penetranz auf (Folge des "Lyon-Effektes"? (A 9)), während bei

hemizygoten Männern eine k o n s t a n t e Penetranz besteht. Es sind deshalb Mutter, Schwester und Tanten eines Patienten als mögliche Träger des defekten Genes anzusehen und sollten entsprechend untersucht werden. Dabei können vor allem pathologische Veränderungen am Auge, besonders der Hornhaut und der Linse, aber auch der Retina und Konjunktiven zur Diagnose eines latenten ACD beitragen. Manche Autoren geben sogar eine Treffsicherheit dieser Methode von 80 - 100 % an (43, 48, 88, 98, 135). Auch mit Hilfe der Nierenbiopsie können bei Verdachtsfällen spezifische Veränderungen aufschlußreich sein.

Die von ACD betroffenen Männer erben ihre Erkrankung nur von ihren Müttern. Eine Übertragung vom Vater auf den Sohn kommt nicht vor. Töchter, deren Vater erkrankt ist, sind a l l e mehr oder weniger von der Krankheit betroffen, denn sie haben das defekte Gen des X-Chromosoms in jedem Falle in ihr Genom übernommen (Konduktorinnen). Daraus folgt, daß sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % kranke Söhne haben werden und daß die Hälfte ihrer Töchter die Krankheit wiederum als Konduktorinnen der fehlerhaften Anlage weitergeben werden. Ein gesunder Sohn eines an ACD erkrankten Vaters oder einer heterozygoten Trägerin vererbt das Leiden mit Sicherheit nicht an seine Nachkommenschaft weiter, da er das intakte X-Chromosom von der Mutter übernommen hat und das Y-Chromosom des Vaters ja nicht verändert ist: Er ist nicht "erblich belastet". Bemerkenswert ist, daß Männer mit ACD weniger Kinder zeugen, als dem allgemeinen Durchschnitt entspricht (136); auch ihre physische Leistungsfähigkeit liegt unter der Norm.

Es wird angenommen, daß in etwa 15 % der an M. Fabry erkrankten Männern eine neue Mutation vorliegt (136). Wahrscheinlich ist der Prozentsatz aber geringer, da bei

sorgfältiger Erhebung der Familienanamnese es meist nicht an Hinweisen fehlt, die doch Rückschlüsse auf eine familiäre Belastung erlauben. Auffällig ist z.B., daß chronische Nierenerkrankungen gehäuft vorkommen; auch Schlaganfälle und Herzinsuffizienz als Todesursache bei Verwandten und Eltern eines Patienten können in Richtung eines ACD erblicher Genese gewertet werden.

Vermutlich liegen mehrere allele Mutanten des Gens für Ceramidthrihexosidase den unterschiedlichen klinischen Erscheinungen zugrunde. Eine Koppelung des Gens mit dem Locus der Blutgruppe X_g wurde für möglich erachtet (43, 88, 136). Der Chromosomendefekt spielt sich wahrscheinlich auf molekularer Ebene ab, da der Karyotypus bei den bisher untersuchten Patienten normal war (17, 44, A 9, A 21).

Die Erkrankungsziffer ist in Europa am höchsten; in Amerika wurde der erste Fall erst 1955 von FESSAS u. Mitarb. publiziert (36). Bei Negern und Indern war das Leiden noch nie aufgetreten. Berichte aus China (139) und Japan (122) liegen jedoch vor.

6. MORPHOLOGIE DER PATHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN BEIM ACD

6.1. Haut und Anhangsgebilde

Die histologische Untersuchung eines in der Haut befindlichen Knötchens bei M. Fabry mit Hilfe der Probeexzision ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Man sieht im mikroskopischen Präparat eine dünne Epidermis, manchmal in Verbindung mit einer Hyperkeratose. Der Papillarkörper ist stark verbreitert und ist mit weitleumigen Kapillaren angefüllt. Diese Gefäße erstrecken sich bisweilen in die Epidermis selbst, und liegen entweder subcorneal, in der Mitte oder am unteren Rand des Rete Malpighi (14, 22, 40, 43, 56, 69, 138). Sie sind von einschichtigem Endothel ausgekleidet und von Bindegewebe umgeben. Sie haben ihr weitestes Lumen in den oberen Anteilen der Cutis, während das Kaliber in tieferen Schichten abnimmt. Das Gefäßlumen ist meist mit Thromben angefüllt. Es besteht häufig eine leicht entzündliche Reaktion im umgebenden Bindegewebe. Tiefer liegende Gefäße zeigen eine deutliche Wandverdickung. Die Zahl der Talgdrüsen ist vermindert, ebenso die der Schweißdrüsen. Im ungefärbten Gefrierschnitt lassen sich doppelbrechende Ablagerungen in Form von winzigen Malteserkreuzen nachweisen, und zwar finden sie sich in:

1. Endothelien erweiterter Gefäßräume,
2. Bindegewebszellen in der Umgebung von Gefäßlakunen,
3. der Media größerer Gefäße,
4. großer Menge in den Epithelien der Schweißdrüsen,
5. den Mm. arrectores pili,
6. den Myelinscheiden der Hautnerven in der Nähe befallener Gefäße.

Solche Veränderungen sind auch in äußerlich normalen Hautarealen nachzuweisen (109).

In diesem Zusammenhang soll noch einmal erwähnt werden, daß der Begriff Angiom oder Angiokeratom nicht korrekt ist, da es sich beim M. Fabry nicht um ein blastomatöses Geschehen handelt, sondern um ektatische Gefäßprozesse im Bereich der Kapillaren. Die Bezeichnung Angiom wurde jedoch früher verschwommen für jedwede Gefäßwucherung verwandt und eine Unterscheidung zwischen Ektasie und Neubildung d.h. Angiom nicht vorgenommen (69).

Eine große Verwechslungsmöglichkeit besteht histologisch mit der hereditären Teleangiektasie Rendu-Osler. Einerseits braucht die fertigentwickelte angiom-ähnliche Osler-Teleangiektasie nicht immer die typischen Gefäßdysplasien bzw. Sondergefäßformen zu präsentieren, andererseits können derartige Gefäßbefunde auch bei gesicherten Fabry-Fällen angetroffen werden (69).

Entscheidend für ACD ist der Nachweis von doppelbrechenden Substanzen im histologischen Präparat.

6.2. Herz

Das Herz läßt typische makroskopische und mikroskopische Veränderungen erkennen. Befallen sind der Herzmuskel, die Koronarien, sowie gelegentlich die Herzklappen.

Makroskopisch kommt es bei älteren Patienten mit ACD fast immer zu einer Cardiomegalie mit erheblicher Verdickung beider Ventrikelwände. Das Normalgewicht eines Herzens von etwa 300 - 350 g beim Erwachsenen wird meist weit überschritten; es kann bis zu 800 g erreichen

(14, 17, 19, 92). Die Muskulatur hat eine "glaserkittartige" bzw. gelbliche Farbe (17, 59) und ist schlaff oder hat eine "kittartig-brüchige" Beschaffenheit (17, 138). In beiden Ventrikeln finden sich diffuse Narben (138).

Mikroskopisch sieht man eine Hypertrophie und wabige Auftreibung der Herzmuskelfasern. Die Querstreifung bleibt intakt. Die Zellkerne sind groß, gelappt oder haben polymorphes Aussehen. In Kernnähe befinden sich vasuoläre Aufhellungen (14, 17, 59, 92, 138), die im polarisierten Licht doppelbrechende Lipoiden erkennen lassen. Durch diese Einlagerungen im perinukleären Sarcoplasma bekommen die Muskelzellen Ringform (14, 59, 92). Man sieht außerdem in beiden Ventrikeln ausgedehnte, teils zellarme, teils zellreiche Narbenfelder, die durch sekundäre Fibrosierung entstanden sind. Zwischen den Bindegewebsfasern der Narben wie auch des Interstitiums stößt man auf zahlreiche "Fettkörnchenzellen", die ebenfalls doppelbrechende Lipoiden enthalten. Die Koronarien zeigen dieselben Veränderungen, die auch in den Gefäßen anderer Organe beim ACD anzutreffen sind. Die Arterienwände sind verdickt, das Lumen jedoch zum Teil erheblich erweitert (138).

An den Herzklappen findet man beim ACD nur äußerst selten Veränderungen. LEDER u. BOSWORTH (78) berichteten von einem 27-jährigen Patienten mit ACD, der gleichzeitig an einer rheumatisch-bedingten Mitralstenose litt, bei deren operativer Korrektur der Patient verstarb. Bei einigen Fällen von ACD konnten auskultatorisch pathologische Geräusche am Herzen festgestellt werden, die möglicherweise aber nur funktioneller Natur waren (14, 17, 23, 24, 25, 43, 59).

6.3. Blutgefäße

Nach den Untersuchungsergebnissen der letzten Jahre darf man annehmen, daß die gesamte glatte Muskulatur von der Stoffwechselstörung betroffen ist (92, 138). Lipoidablagerungen in den Gefäßwänden wurden in Haut, Nieren, Koronarien, Konjunktiven und Retina, Gehirn, Hypophyse, Lunge, Leber, Milz, Prostata, Hoden, Knochenmark, Darm, Nebennieren und Skelettmuskel nachgewiesen (17, 40, 42, 53, 64, 67, 75, 78, 91, 92, 93, 113, 116, 132, 137, 138). Befallen sind die Arterien und Venen des großen und kleinen Kreislaufes, insbesondere jedoch die kleinen Arteriolen.

Makroskopisch ist die Wand größerer Gefäße meist stark verdickt und die Lumina verengt. Im Bereich der Koronarien und der basalen Hirnarterien bestehen gelegentlich erhebliche Erweiterungen der Gefäße bis auf das Kaliber einer Schenkelarterie (19, 132, 138).

Mikroskopisch findet man in den Endothelzellen bisweilen lipoidhaltige doppelbrechende Granula (40).

Die Intima ist ödematös und fibrotisch verdickt; sie weist oft nur unspezifische Veränderungen im Sinne einer Arteriosklerose auf, begleitet von einer mehr oder weniger starken Aufsplitterung der *Elastica interna*. In größeren Gefäßen führt diese Hyperplasie der Intima nur zu geringfügiger Lumenverengung; in den kleinen Arterien ist die Gefäßlichtung beträchtlich verschmälert (92).

Die Muskelzellen der Media sind stark aufgetrieben und mit feinen lipoidhaltigen Vakuolen angefüllt. Die Vakuolen haben unter Umständen Spindelform (91, 92) und sind vorwiegend perinukleär angeordnet.

Die Zellkerne sind größer als normal und zeigen oft ausgeprägte Polymorphie; bisweilen sind sie bizarr verformt, was durch kerneindellende Lipoidablagerungen verursacht sein könnte. Auch im interstitiellen Bindegewebe finden sich Lipoideinlagerungen, wodurch die Muskelzellen auseinandergedrängt werden.

Die umgebende Adventitia erweist sich in den meisten Fällen als unauffällig oder ist nur geringfügig entzündlich infiltriert.

6.4. Nervensystem

Das zentrale, vegetative und periphere Nervensystem ist der Ort vieler pathologischer Vorgänge beim ACD. Leider fehlt es immer noch an einer größeren Zahl von ausführlichen Untersuchungen am Gehirn und Rückenmark, so daß man letztlich noch keine verbindliche Aussage darüber machen kann, wie die Vielfalt der neurologischen Symptome damit in Zusammenhang zu bringen ist.

6.4.1. Zentralnervensystem und vegetatives Nervensystem

Makroskopische Veränderungen sind inkonstant und weitgehend unspezifisch. Auffällig ist die gelegentlich angetroffene Erweiterung der basalen Hirnarterien (19, 133, 138). Zuweilen besteht eine mäßige Atrophie einzelner Großhirnrindenabschnitte bei noch relativ jungen Patienten. Daneben sieht man vereinzelt kleinere Erweichungsherde im Marklager (17, 59, 113, 132, 133, A 25, A 27), einen Status lacunaris im Groß- und Kleinhirn (17), sowie Zeichen eines Hirnödems (17, 35, 138).

Mikroskopisch fallen die Veränderungen an den Hirngefäßen, den Gliazellen und den Ganglienzellen auf.

Die Gefäße, besonders die kleinen Arteriolen, haben wie auch in anderen Organen eine verdickte Intima und Media, sowie eingeengte Gefäßlumina (A 25).

Gliazellen zeigen nur dann Lipoidablagerungen, wenn sie sich in der Nähe von Gefäßen befinden. Dies wird besonders deutlich an den Pituizyten des Hypophysenhinterlappens (138) und den Astrozyten in den Ventrikelwänden wie auch im Bereich der ersten Hirnrindenschicht (97).

Von Lipoidablagerungen in Ganglienzellen sind nur bestimmte Kerngebiete des ZNS befallen (Tabelle 1). Die Zellen sind hochgradig aufgebläht; das Zytoplasma ist schaumig umgewandelt und enthält doppelbrechendes Material. Bei Spezialfärbungen stellen sich zahlreiche kleine Granula dar.

Am auffälligsten zeigten sich diese Veränderungen im Bereich des Hypothalamus, und zwar bevorzugt im Nucleus supraopticus, Nucl. paraventricularis und Nucl. praeopticus: Die Zellen des Nucl. supraopticus sind mehr oder weniger stark balloniert, das Zytoplasma ist von schaumähnlicher Struktur, der Zellkern ist zur Peripherie hin verdrängt. Im Nucl. paraventricularis, wo sich große und kleine Ganglienzellen unterscheiden lassen, sind nur die großen Zellen mit Lipoidsubstanz angefüllt, nicht jedoch die unmittelbar benachbarten kleinen Zellen. Der Nucl. praeopticus mit seinen Ganglienzellen wechselnder Größe läßt gruppiert angeordnete, schaumig aufgetriebene Zellen erkennen. Andere Hypothalamusgebiete sind nur in geringem Maße befallen; der kaudale Anteil bleibt von den pathologischen Vorgängen ausgespart (97).

Tabelle 1

Kerngebiete des ZNS mit Lipoid-
ablagerungen in den Ganglienzellen

- Hypothalamus
 - Nucl. supraopticus o
 - Nucl. paraventricularis o
 - Nucl. praeopticus o
- Thalamus
 - rostraler Anteil in Höhe des Tuber cinereum o
 - Nucl. lateralis §
 - Nucl. ventro-lateralis §
 - Nucl. centralis §
 - Nucl. parafascicularis §
- Zona incerta §
- Nucl. subthalamicus §
- Nucl. amygdalae basalis o
- Substantia nigra o §
- Nucl. ruber §
- Subiculum des Hippocampus o +
- Formatio reticularis o +
- Brückenkerne + §
- Nucl. dorsalis nervi vagi o + §
- Goll- und Burdach'scher Kern +
- Tractus intermedio-lateralis des Rückenmarkes o
- Purkinje-Zellen des Kleinhirnes §

o = RAHMAN u. Mitarb. (96, 97)

§ = CAULET u. Mitarb. (17)

+ = SCRIBA (113)

CARTER u. CLARK (16) fanden eine ähnliche Verteilung der Lipoidablagerungen wie RAHMAN u. Mitarb..

Nach RAHMAN u. LINDENBERG sind im Bereich des T h a l a m u s nur die rostralen Gebiete in Höhe des Tuber cinereum von den Veränderungen betroffen (97). CAULET u. Mitarb. fanden jedoch auch im Nucl. lateralis, Nucl. ventro-lateralis, Nucl. centralis und im Nucl. parafascicularis vermehrt P.A.S.-positive sowie Luxol Fast Blue positive Ablagerungen, die im Sinne einer vermehrten Speicherung sowohl von Glykolipiden als auch von Phospholipiden zu werten sind (17). Mit denselben

Färbemethoden wiesen die letztgenannten Autoren auch Lipoide in der Zona incerta, dem Nucl. subthalamicus, der Substantia nigra, im Nucl. ruber, in Brückenkernen und sogar vereinzelt in Purkinje-Zellen des Kleinhirnes nach. Nach WITSCHHEL u. MEYER ist die Beweiskraft dieser Färbeverfahren jedoch gering, da sie nicht als spezifisch für die typischen Ceramidspeicherungen beim M. Fabry angesehen werden können (137). CAULET u. Mitarb. räumen dagegen ein, daß die enzymatische Störung möglicherweise doch komplexer Natur sei und daß in Abhängigkeit von der spezifischen Leistung verschiedener Zellen und auch Zellelemente der Abbau sowohl der Glykolipide wie auch der Phospholipide auf unterschiedlicher Stufe unterbrochen werden könnte. RAHMAN u. LINDENBERG jedenfalls sahen mit Ausnahme des Nucleus anterior im Thalamus keine weiteren Lipoidablagerungen; auch nicht im Nucl. subthalamicus und Kleinhirn.

In Übereinstimmung mit SCRIBA (30, 113) berichten sie vom Befallensein des S u b i c u l u m d e s H i p p o - c a m p u s und der F o r m a t i o r e t i c u l a - r i s im Gebiet der Brücke und des verlängerten Markes.

Vom A m m o n s h o r n sind nur die Zellen des basalen Kernes deutlich aufgetrieben und schaumig umgewandelt. Alle anderen Kerne weisen keine pathologischen Besonderheiten auf und erscheinen klar abgrenzbar vom Nucl. amygdalae basalis (16, 97).

Von der S u b s t a n t i a n i g r a zeichnen sich nur ganz vereinzelt Zellen durch vermehrte Speicherung aus. Sie besitzen auffälligerweise auch kein Melaninpigment und liegen nur in der schwarzen, nicht jedoch in der roten Zone des Kernes.

Auch der dorsale vegetative Vagus hat Gruppen von z.T. hochgradig aufgeblähten Ganglienzellen, die wie von einem feinen Wabenwerk ausgefüllt erscheinen, deren Kern an die Peripherie gedrängt ist und deren Nissl-Schollen nur perinucleär und im Axonfortsatz nachweisbar sind (97, 113).

Schließlich können auch der Goll' - und Burdach'sche Kern befallen sein (113) sowie die sympathischen Ganglienzellen des Tractus intermediolateralis im Bereich des thorakalen Rückenmarkes.

Die peripheren vegetativen Ganglienzellen lassen die gleichen pathologischen Veränderungen wie in den oben genannten Kerngebieten des ZNS erkennen. Es sind dies die Ganglienzellen

- der Darmwand
 - plexus submucosus (Meisner)
 - plexus myentericus (Auerbach)
- des Grenzstranges
- des plexus coeliacus
- des plexus praeprostaticus
- des Pancreas
- der Schilddrüse
- der Zunge

Die Lipoidablagerungen in den intramuralen Plexus des Darmes wurden von zahlreichen Autoren beschrieben. Auch auf die diagnostische Bedeutung mit Hilfe der Rektumbiopsie wurde mehrfach hingewiesen (10, 25, 35, 40, 43, 96, 97, 105, 106, 107, 138).

6.4.2. Peripheres Nervensystem

Über das Mitbefallensein peripherer Nerven beim ACD war bis vor kurzer Zeit nur wenig bekannt. 1968 konnten BISCHOFF u. Mitarb. (7) nachweisen, daß pathologische Vorgänge an den Nervenfasern ebenso in den spezifischen Krankheitsprozeß einzugliedern sind.

Makroskopisch sind keine auffälligen Veränderungen zu verzeichnen.

Mikroskopisch liefern die üblichen Färbemethoden abgesehen von etwas geschwollen wirkenden Gefäßendothelien und aufgetriebenen perineuralen Fibrozyten kein sicher pathologisches Bild im Nervenpräparat. Insbesondere sind die Achsenzyylinder und Markscheiden unauffällig. Bei P.A.S. und Sudan-schwarz-B-Färbung lassen sich jedoch in den Endothelien und Perizyten sowie in den Bindegewebszellen der Perineuralscheide feine 0,2 - 1 μ große Granula erkennen. Im polarisierten Licht sieht man außerdem vermehrt doppelbrechende Substanzen in den Schwannschen Zellen und Myelinscheiden (42, 109, 138).

Elektronenmikroskopisch finden sich sowohl im Zytoplasma der den Nerven begleitenden Kapillarendothelien und Perizyten, wie auch in den perineuralen Bindegewebszellen z.T. rundlich-ovale, z.T. polymorphe Körper von hoher Elektronendichte. Bei starker Auflösung zeigen diese Granula einen uneinheitlichen, bisweilen mosaikartigen Aufbau als kristallin-strukturierten Elementen, mit parallel oder konzentrisch-tubulär angeordneter Schichtung. Diese Lamellenstruktur weist eine meßbare Periodik von 56 - 60 Å auf, was charakteristisch für Glykolipide ist. Mitochondrien und andere Zellorganellen wirken daneben unverändert, was die Annahme von DUBACH u. GLOOR entkräftigt, daß es sich bei den Körpern um

degenerierte Mitochondrien handeln könnte (7, 25). Auch in Schwannschen Zellen von unbemarkten Nervenfasern sind vereinzelt feinlamellär aufgebaute Einschlusskörper mit einer jedoch deutlich geringeren Periode von nur 42 - 46 Å anzutreffen. Nach SAMUELS u. Mitarb. (zitiert in (7)) handelt es sich hierbei um eine Speichersubstanz, deren Hauptbestandteil ein Phospholipid ist, und die bei den verschiedensten Krankheitsprozessen, z.B. auch bei der diabetischen Neuropathie (8) als unspezifische Stoffwechselschlacke anzutreffen ist. Die Schwannschen Zellen sind also von der Lipoidstoffwechselstörung nicht betroffen (7, 9).

Schließlich können mitunter auch deutliche Veränderungen an Axonen großkalibriger unbemarkter Nervenfasern beobachtet werden:

1. Degenerationsmerkmale in Gestalt eines tubulär-vesikulär proliferierten endoplasmatischen Retikulums mit eingestreuten elektronendichten Körpern bis zu Myelinfiguren;
2. in anderen Fasern ein mehr vakuolig aufgelockertes Axoplasma mit weitgehendem Fehlen der normalen Neurofilamente (7, 9).

Auffällig ist, daß in den unbemarkten Nervenfasern erkrankte und normale Axone nebeneinander anzutreffen sind. Dick bemarkte Nervenfasern sind nicht in gleicher Weise befallen, sondern zeigen nur geringfügige Degenerationserscheinungen.

6.5. Niere

Die Nierenveränderungen sind für die Prognose des ACD von entscheidender Bedeutung. In den meisten Fällen bestimmen sie den Krankheitsverlauf, der letztlich im Zeichen der progredienten Niereninsuffizienz steht. Besonders in den Nieren kommt es zu ausgeprägten Lipoidablagerungen, und der Gehalt an CTH und CDH kann bis über das 30-fache der Norm erhöht sein (121).

Makroskopisch gesehen sind die Nieren meist klein und geschrumpft, mit derber, narbiger, fein-höckriger Oberfläche. Gelegentlich finden sich segmentale weiße Infarzierungen. Die Nierenkapsel läßt sich nur schwer ablösen. Die Nierenrinde ist blaß und schmal und zeigt Vernarbung. An der Schleimhaut des Nierenbeckens sieht man bisweilen Kapillarektasien (14, 17, 59, 92, 138).

Mikroskopisch hat man an den Gefäßen, den Glomerula und am tubulären Apparat einen typischen Befund:

Die kleinen Arterien und Arteriolen zeigen sklerotische Intimaveränderungen und deutliche muskuläre Wandverdickungen mit paranukleärer Vakuolisierung des Plasmas und Polymorphie der Kerne (14, 19, 41, 42, 138). Die Lichtungen der Gefäße sind eingeengt und z.T. ganz verschlossen (14, 17, 25, 41, 54); die Durchblutung des Organes ist beträchtlich eingeschränkt. Die einzelnen Abschnitte des Nephrons werden nicht in gleichem Maße von den Ablagerungsprozessen betroffen. Die Zellen des proximalen Konvolutes und der absteigenden Henleschen Schleife bleiben unverändert (19, 25), während die Bowmann'sche Kapsel und die restlichen Abschnitte des tubulären Apparates sowie die Sammelrohre mehr oder weniger starke doppelbrechende Einlagerungen im mikroskopischen Präparat erkennen lassen. Es finden sich

charakteristische Umwandlungen der visceralen und parietalen Glomerulumepithelien zu feinvakuolären, wabigen S c h a u m z e l l e n . Im Englischen spricht man deshalb auch von "honeycomb appearance". Diese körnig-vakuoläre Auftreibung füllt den Bowmann'schen Kapselraum weitgehend aus. Vereinzelt kommt es zu einer diskreten Zellvermehrung im Mesangium und zu umschriebenen Verbreiterungen der Basalmembran, sowie zu Schlingensynechien. Meist sind alle Glomerula der Niere betroffen; manche zeigen sogar das Bild der gänzlichen Vernarbung.

Umwandlungen zu Schaumzellen finden sich in den Epithelien der aufsteigenden Henle'schen Schleife, des distalen Konvoluts und des Sammelrohres. Die Zellen sind geschwollen und mit doppelbrechendem Material angefüllt. Die Tubuli sind z.T. atrophiert oder dilatiert, umgeben von Rundzellinfiltraten und Narbengewebe. Das Interstitium erscheint allgemein verbreitert und fibrosiert und enthält vereinzelt Schaumzellen. In den Hohlräumen der Tubuli befinden sich Lipoidzylinder mit "Malteser-Kreuzen", Maulbeerzellen und Erythrozyten (22, 23, 24, 43). Die beschriebenen Nierenveränderungen sind nicht an das Vorhandensein von Hauteffloreszenzen gebunden. Auch bestehen keine morphologischen Unterschiede bei hemizygoten und heterozygoten Merkmalsträgern.

Oft wird aufgrund der Symptomatik bei Patienten das latente ACD als chronische Nephritis fehlgedeutet. Entscheidend, ebenso wie bei den Hautveränderungen, ist deshalb die Biopsie. Im histologischen Präparat ist auf das Vorkommen von Schaumzellen und von doppelbrechenden Lipoiden zu achten. Gelegentlich finden sich diese allerdings in geringerer Zahl auch bei chronischer Glomerulonephritis, chronischer Pyelonephritis oder bei der diabetischen Nephropathie (134 a). Beim Alport-Syndrom liegen die Schaumzellen fast ausschließlich in den Tubuli

und im Interstitium, nicht jedoch in den Glomerula. Die Befunde bei der Niemann-Pick'schen Erkrankung ähneln dem Bild beim M. Fabry sehr und führen zu schwierigen differentialdiagnostischen Überlegungen; klinisch läßt sich diese Erkrankung aber gut vom ACD abgrenzen (23).

6.6. Magen-Darm-Trakt

Der große Gehalt des Magen-Darm-Traktes an glatten Muskelzellen und vegetativen Ganglienzellen läßt eine besonders hohe Lipoidkonzentration erwarten. Die pathologischen wie auch klinischen Veränderungen von Seiten des Intestinums sind jedoch vergleichsweise gering ausgeprägt.

Makroskopisch kommt es gelegentlich zu einer Verdickung der Darmwand, mitunter auch des Oesophagus (43). Das gelegentliche Vorkommen von Divertikeln ist als Zeichen einer Wandschwäche durch den gestörten Muskeltonus zu werten (138). Angiome im Bereich der Darmschleimhaut sind beobachtet worden (59, 99, 107), ebenso colitische Veränderungen und Ulcera im Sigmoid und Rektum (48, 107, 135, 138).

Mikroskopisch fallen bei der Untersuchung der Darmwand drei pathologische Besonderheiten auf:

1. Eine wabige Auftreibung der intramuralen Ganglienzellen.
2. Eine Verdickung und z.T. exzessive Vakuolisierung der glatten Muskelzellen. Die Veränderungen sind mit denen der Gefäßmedia weitgehend identisch. Die Vakuolen haben eine Größe von 0,5 - 2 μ im Durchmesser; sie sind vorwiegend in der Umgebung des Zellkernes und in Längsrichtung angeordnet.

3. Die Gefäßveränderungen im Sinne einer Verdickung von Intima und Media.

Die Rektumschleimhaut eignet sich gut zur Gewebssentnahme und damit zur Diagnosesicherung.

6.7. Respirationstrakt

Eine Erkrankung der Atmungswege und der Lunge steht nicht im Vordergrund des pathologischen Geschehens bei M. Fabry. Es wurden aber mehrfach Veränderungen berichtet:

Makroskopisch sieht man gelegentlich ein mäßiges Lungenemphysem (138), sowie Zeichen eines Lungenödems (14, 17) und basale Infarzierungen (17). Sowohl in der Nasenschleimhaut wie auch im Bereich des Bronchialbaumes kann man typische, winzige Angiome antreffen (14, 25, 36, 59, 103, 113).

Mikroskopisch zeigen die Bronchialepithelzellen eigentümliche Veränderungen: Die Zellen sind höher und lumenwärts vakuolisiert (92). Die glatten Muskelzellen der Bronchialwand enthalten doppelbrechende Lipide, ebenso die Schleimdrüsen der Bronchien (138). Die Alveolen sind teilweise kollabiert, teilweise dilatiert und mitunter von ödematöser Flüssigkeit angefüllt (14, 17) oder von einem Präzipitat ausgekleidet (92). Die Blutgefäße, vasa publica wie auch vasa privata, sind z.T. in typischer Weise verdickt, mit Vakuolisierung der glatten Muskelzellen der Media (92, 138); die Intima ist jedoch weitgehend unauffällig.

6.8. Knochen

Im Vergleich zum M. Gaucher, der dem ACD pathogenetisch sehr nahe steht, sind bei letzterem die Veränderungen am Knochen nur geringgradig ausgeprägt und kommen selten vor. Sowohl die Knochenstruktur als auch das Knochenmark können befallen sein:

I. Veränderungen der Knochenstruktur können angeboren oder erworben sein.

- a) Angeboren und wahrscheinlich durch zufälliges Zusammentreffen bedingt sind der K l u m p f u ß (42, 43) und die K l i n o d a k t y l i e (43).
- b) Erworben bzw. degenerativer Art sind die von PITTELKOW u. Mitarb. beschriebene N e k r o s e der F e m u r k o p f e p i p h y s e , welche die Autoren auf eine Störung der Blutversorgung durch spezifische Gefäßveränderungen zurückführten (44, 75, 90, 91), sowie die vorzeitige O s t e o p o r o s e von Wirbelkörpern (6).

II. Veränderungen des Knochenmarkes haben wiederum für M. Fabry typischen Charakter: Es finden sich S c h a u m z e l l e n in mäßiger Anzahl (6, 22, 25, 36, 40, 43, 56, 107, 131, 133). Außerdem enthalten die Retikulumzellen doppelbrechende Lipide in Form feiner Granula.

Am h ä m o p o e t i s c h e n S y s t e m wurden meist keine besonderen Veränderungen beobachtet (6, 21, 56). Eine leichte Steigerung der Erythropoese bei normalem Eisengehalt (22) oder der Granulopoese (56) war mitgeteilt worden. Hämatologische Befunde beschränkten sich auf eine mäßige Anämie, Anisozytose und Poikilozytose der Erythrozyten, sowie auf eine

leichte Leukozytose mit oder ohne Eosinophilie (36, 44). Die Funktion und Anzahl der Thrombozyten war stets normal.

6.9. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen hat man in den letzten Jahren mehr über die Ultrastruktur der Speichersubstanz erfahren. In diesem Zusammenhang konnte auch die Rolle der Lysosomen bei der Entstehung der Lipoidgranula näher erfaßt werden. So fand man lysosomale Körperchen (sekundäre Lysosomen) verschiedener Reife, welche amorphes oder lamellär angeordnetes (unverdauliches?) Lipoid enthielten und wahrscheinlich den Ausgangspunkt der frei im Zytoplasma befindlichen Lipoidgranula bildeten (53, 85).

Morphologisch lassen die 0,1 bis 2 μ dicken Lipoidkörperchen drei Typen unterscheiden (84, 85):

- Typ 1: Runde oder ovale Einschlüsse, die sich aus einigen etwa 500 Å breiten, mehr oder weniger deutlich zirkulär verlaufenden, osmiophilen, schwarzen Streifen zusammensetzen, welche jeweils durch ca. 80 Å weite Zwischenräume voneinander getrennt sind.
- Typ 2: Abgerundete oder längliche Einschlüsse, welche eine quer zur Längsrichtung verlaufende schwarze osmiophile Streifung aufweisen (Zebrastreifung).
- Typ 3: Granula, die bei sehr starker Vergrößerung ein zartes Lamellensystem erkennen lassen, welches in anscheinend konzentrischer Weise ein elektronhelleres bzw. homogenes oder feinkörniges, wenig elektronendichtes Zentrum umgibt. Über die Periodizität der Lamellen herrschen in der

Literatur verschiedene Angaben: BISCHOFF fand eine Periodik von 56 - 60 Å (7, 9); FROST u. Mitarb. 40 - 50 Å (40); VAN MULLEM u. RUITER zunächst 62 Å, später 52 Å (84, 85); SAGEBIEL u. PARKER 50 - 60 Å (109). Stellenweise biegen die Lamellenbündel innerhalb des Körperchens entweder nach zentral oder zur Peripherie hin ab, wo sie blind zu enden scheinen. Die Granula sind weder von einer doppelten noch von einer einfachen Membran umgeben (84).

Die verschiedenen Typen von Einschlußkörperchen stellen möglicherweise unterschiedliche Reifungsgrade dar. Aber auch die Art der Fixation oder das Alter der Präparate mag diesbezüglich von Bedeutung sein. Das gilt wahrscheinlich auch für die unterschiedlichen Angaben zur Periodik der Lamellen.

Ähnliche lamellär aufgebaute Einschlußkörper wurden auch bei anderen Stoffwechselerkrankungen gefunden:

Bei der diabetischen Polyneuropathie beträgt die Periodik der in den Schwann'schen Zellen beobachteten Granula 38 - 46 Å (8). Einschlüsse mit der gleichen Periodik sind bei verschiedenen Krankheitsprozessen als unspezifische Zellstoffwechselschlacken anzutreffen.

Bei der Tay-Sachs'schen Krankheit setzen sich die Körperchen aus weniger zahlreichen Lamellen mit einer Periodizität von ca. 50 - 60 Å zusammen und sind gelegentlich von einer Membran umgeben. Die Ähnlichkeit im elektronenmikroskopischen Bild bei der Tay-Sachs'schen Krankheit und beim Angiokeratoma corporis diffusum ist jedoch auffallend groß (84).

6.10. Histologische Diagnosesicherung

Zur Sicherung der Diagnose eines Angiokeratoma corporis diffusum ist die pathologisch-histologische Untersuchung von Gewebsentnahmen aus der Haut, der Rektumschleimhaut und der Niere geeignet.

Die H a u t weist im Bereich eines Angiomes folgende Besonderheiten auf:

1. dünne Epidermis, mit oder ohne Hyperkeratose,
2. weite Gefäßräume, die von einschichtigem Endothel ausgekleidet sind und mit Thromben angefüllt sind,
3. verminderte Anzahl von Talg- und Schweißdrüsen,
4. doppelbrechende Lipoidablagerungen in den Gefäßendothelien, Bindegewebszellen, Schweißdrüsenepithelien, Mm. arrectores pili, in den glatten Muskelzellen größerer Gefäße und Myelinscheiden der benachbarten Hautnerven.

Die R e k t u m s c h l e i m h a u t läßt drei charakteristische Merkmale erkennen:

1. die wabige Auftreibung der Ganglienzellen im Auerbach'schen und Meisner'schen Plexus,
2. die Verdickung und z.T. exzessive Vakuolisierung der glatten Muskelzellen der Darmwand,
3. die Intima- und Mediaveränderungen der größeren Gefäße.

Die durch die perkutante N i e r e n b i o p s i e gewonnenen Präparate zeigen in erster Linie:

1. den typischen Gefäßbefund,
2. die vakuoläre Umwandlung der Epithelien (Schaumzellen) im Bereich

- a) der Glomerula (honey-comb appearance),
- b) der aufsteigenden Henle'schen Schleife,
- c) des distalen Konvoluts,
- d) der Sammelrohre.

Ausgespart bleibt also das proximale Konvolut und die absteigende Henle'sche Schleife.

3. die Lipoidzylinder und Maulbeerzellen in den Hohlräumen.

Bei allen histologischen Untersuchungen kommt es vor allem auf den Nachweis der doppelbrechenden Lipide im polarisierten Licht an.

Es sei in diesem Zusammenhang noch einmal an den relativ einfachen Nachweis der alpha-Galactosidase in den Leukozyten erinnert (A 16), der bei hemizygoten Patienten mit ACD negativ ausfällt; bei heterozygoten weiblichen Erbmerkmalsträgerinnen ist die Aktivität des Enzyms auf 15 - 40 % des Normalwertes reduziert.

6.11. Fixation, Färbung, Mikroskopie

I. Die F i x a t i o n der Gewebsentnahmen erfolgt je nach Art der weiteren Untersuchungen:

- a) in 10 % Formalin, das 1 % Calciumchlorid enthält: Das Präparat ist dann zur weiteren Einbettung in Paraffin oder Gelatine geeignet;
- b) durch Einfrieren mit flüssigem Stickstoff: Die Schnitte können dann im Phasenkontrastmikroskop untersucht werden und ermöglichen spezielle Färbungen für Lipide;
- c) in 6.25 % Glutaraldehyd und 7.5 % Saccharose mit Zusatz von 1 % Osmiumsäure bei pH 7.4: Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen (84).

II. Zur F ä r b u n g der Lipoide eignen sich vor allem:

PAS und entsprechende modifizierte Verfahren
Baker-Säure-Hämatein
Luxol Fast Blue
Wolman'sche Sphingosin-Färbung
Oil Red O
Sudanschwarz B
Sudan IV
Scharlachrot (17, 85, 91).

III. Die m i k r o s k o p i s c h e Untersuchung der histologischen Präparate erfolgt schließlich:

- a) mit dem Lichtmikroskop, auf das man sich jedoch nicht allein beschränken soll,
- b) mit dem Polarisationsmikroskop, das sich als besonders zuverlässig für die histologische Erfassung der Lipoidablagerungen erweist,
- c) mit dem Elektronenmikroskop, das in hoher Auflösung die lamelläre Schichtung der Typ-3-Granula mit der charakteristischen Periodik von ca. 50 - 60 Å erkennen läßt.

7. SYMPTOMATIK BEIM ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM

7.1. Stadieneinteilung

Der klinische Verlauf der Fabry'schen Erkrankung ist durch drei Stadien gekennzeichnet (14, 23, 44, 95, 98). Diese Einteilung geht auf RAHMAN u. Mitarb. zurück (95):

1. Kritisches Stadium ("critical phase")
2. Ruhestadium ("quiescent phase")
3. Terminalstadium ("accelerated phase")

Das kritische Stadium ("critical phase") beginnt in der Kindheit und ist charakterisiert durch

- a) Fieberanfälle
- b) Akroparästhesien in Händen und Füßen
- c) Proteinurie geringen Grades
- d) Erstmaliges Auftreten der Hauterscheinungen

Das Ruhestadium ("quiescent phase") stellt sich in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter ein und zeichnet sich aus durch

- a) Nachlassen der Schmerz- und Fieberanfälle
- b) Geringfügige Zunahme der Hauterscheinungen
- c) Asymptomatische Proteinurie
- d) Schweißsekretionsstörungen
- e) Blutdrucksteigerung
- f) Ödeme

Die Patienten fühlen sich in dieser Zeit relativ wohl und klagen nur selten über Beschwerden.

Im Terminalstadium ("accelerated phase") leiden die Patienten verstärkt unter Schweißhyposekretion, sowie

unter cardialen und zentralnervösen Symptomen. Innerhalb kurzer Zeit kommt es meist noch vor Erreichen des 45-sten Lebensjahres zum Tod an

- a) Nierenversagen
- b) Herzversagen
- c) Apoplektischem Insult

7.2. Hautveränderungen

Die Hautveränderungen beim M. Fabry sind für die klinische Diagnose entscheidend. Es sind dies charakteristische purpurrote oder dunkelblaue bis schwärzliche kleine "Angiome", die flach oder leicht erhaben sind und sich mit dem Finger als feine Knötchen tasten lassen. Manchmal sind die Effloreszenzen etwas hyperkeratotisch, weisen kleine Schüppchenbildung auf und fühlen sich rau an. Sie erscheinen rundlich oder oval und sind nur etwa stecknadelkopf-groß. Zum Teil liegen sie gruppiert zu kleinen Haufen, zum Teil sind sie disseminiert verstreut. Befallen sind Haut und Schleimhäute, wobei die Effloreszenzen der Schleimhaut meist kleiner sind als die der Haut.

Lokalisiert sind sie vor allem am Rumpf und besonders um den Nabel herum; sodann in der Lenden- und Glutal-region, Unterbauch, am Skrotum und Penis; auch finden sie sich am Thorax und unteren Abschnitt des Rückens, am Oberarm und Oberschenkel, sowie an den Streckseiten der großen Gelenke, nur vereinzelt am Unterarm und Unterschenkel, selten an den Fingern, Zehen und am Handrücken; Handteller, Fußsohlen, Gesicht und Hals bleiben stets frei; am Kopf sind nur die Lippen, seltener auch Wangenschleimhaut, Zahnfleisch und Gaumen betroffen.

Durch Glasspateldruck oder Palpation lassen sich die Angiome meist nicht vollständig verdrängen (19, 12, 41, 42, 69, 79 a, 122) und geben deshalb leicht zur Verwechslung mit Petechien Anlaß. Zu Blutungen kommt es im allgemeinen nicht.

Die ersten Angiome treten in der Kindheit auf, können aber ausnahmsweise auch schon bei Geburt vorhanden sein (25). Sie beginnen als kleine rote Flecken und nehmen später durch sekundäre Thrombosierung dunklere Farbe an. Die Ausbreitung erfolgt zentripetal, ausgehend von der Umbilikalregion. Ihre Anzahl nimmt mit dem Alter zu; manchmal werden sie unmittelbar nach Hautläsionen (135) oder nach Applikation von Wärme erstmals beobachtet. Ein spontanes Verschwinden der Angiome wurde nur selten beschrieben (17, 43). Meist sind die Patienten wie auch deren Eltern nicht in der Lage, zeitliche Angaben über das erstmalige Auftreten der Effloreszenzen zu machen. Weibliche Patienten weisen nur extrem selten einen typischen Hautbefund auf (14, 133, A 14).

Differentialdiagnose: Für eine exakte klinische Diagnose des ACD ist eine genaue Beurteilung der Hautveränderungen notwendig. Zwar sind Lokalisation und histopathologischer Befund der Effloreszenzen richtungsweisend, trotzdem müssen auch andere Krankheitsbilder, die mit Angiombildung einhergehen, in Betracht gezogen werden.

Vor allem ist an das Angiokeratom von MIBELLI (1889), das Angiokeratom von FORDYCE (1896), das Angiokeratoma circumscriptum (1915) und an "solitary and multiple angiokeratoma" von IMPERIAL u. HELWIG (1965) (61) zu denken.

Das Angiokeratoma MIBELLI läßt sich vom ACD durch die eher zentrifugale Verteilung (Finger, Hände, Füße) der bis zu linsengroßen Kavernome differentialdiagnostisch abgrenzen.

Eine Unterscheidung von ACD am Skrotum und Angiokeratoma FORDYCE ist relativ leicht möglich, wenn man die Skrotalhaut spannt: Während nämlich beim ACD die Effloreszenzen ganz zufällig über den Hodensack verstreut sind oder sich über kleineren Venen anordnen, liegen sie beim Angiokeratoma FORDYCE über größeren Skrotalvenen aufgereiht (40, 136).

Von den oben angegebenen Angiokeratom-Typen ist nur das Angiokeratoma circumscriptum schon bei Geburt vorhanden; alle anderen Formen, auch das ACD, treten üblicherweise erst im späteren Leben auf.

Hinsichtlich der Differentialdiagnose erworbener Angiome sei auf die Einteilungen von STEIN (117) und GOLDMAN u. RICHFIELD (45) verwiesen.

Die größte Schwierigkeit in der Differentialdiagnose des ACD kann die Abgrenzung zum M. Osler bereiten. KORTING u. DENK (69) haben in einer eingehenden Studie auf die klinischen Unterschiede zwischen den beiden Krankheiten hingewiesen und dabei die Bedeutung des Nachweises von doppelbrechenden Substanzen im histologischen Präparat hervorgehoben (Tabelle 2).

Auch senile Hämangiome lassen insbesondere bei älteren Patienten zunächst Zweifel an der Diagnose eines ACD entstehen. Bei Glasspateldruck kann man jedoch einen kapillären Aufbau der Effloreszenz erkennen (echtes Hämangioblastom). Hier ist ebenso der fehlende Nachweis von doppelbrechenden Lipoiden ausschlaggebend.

Dies gilt auch für das sog. Pseudo-Angiokeratoma corporis diffusum, bei welchem die Effloreszenzen in ähnlicher Weise wie beim M. Fabry auf der Haut angeordnet sind. Die internistische und ophthalmologische Untersuchung ergibt keinen Anhalt für Veränderungen im Sinne eines echten ACD (A 21).

Therapeutisch lassen sich die Angiokeratome bei M. Fabry erfolgreich durch hochtouriges Schleifen angehen (A 12).

Tabelle 2

Differentialdiagnose zwischen M. Fabry und M. Osler (modifiziert nach KORTING u. DENK (69))

	Morbus Fabry	Morbus Osler
Zeitpunkt der Erstmanifestation	In der Regel um das 7.-8. Lebensjahr, zuweilen auch später	Für gewöhnlich im 2.-3. Lebensjahrzehnt, häufig auch schon angeboren (Pubertät, Schwangerschaft, Klimax)
Geschlechtsverteilung	Ausgesprochene Bevorzugung des männlichen Geschlechtes	Beide Geschlechter gleich häufig betroffen
Habitus	Gelegentlich akromegaloid	
Blutungsneigung	Keine Blutungsneigung	Leitsymptom Epistaxis, meist schon vor Auftreten der ersten Hautveränderungen, seltener Hämaturie, Melaena, Hämoptye
Parästhesien	Relativ konstant: Kribbeln und Ziehen in den Akren der Extremitäten, bes. bei Wärme- und auch Kälteeinwirkung	Mitunter, namentlich subjektiv, Raynaud-ähnliche Phänomene
Bevorzugte Lokalisation der Hautveränderungen	Zentripetal: Nabel, Unterbauch, Gesäß, Oberarme u. Oberschenkel, Streckseiten der großen Gelenke, Genitale	Akral: Gesicht, Finger, Zehen, Genitale
Schleimhautbeteiligung	Häufig Lippen, weniger häufig Wangenschleimhaut, selten Zahnfleisch u. Gaumen	Fast regelmäßig Nasenschleimhaut, sehr häufig Lippen, Wangen, Zungenschleimhaut
Affloreszenzen	Punkt- bis glasstecknadelkopfgroße purpurote, blauschwarze Angiome mit bisweilen	Hellrote Mikro-Spider-Naevi sowie blau-rote glasstecknadelkopfgroße Gebilde,

Fortsetzung von Tabelle 2

	Morbus Fabry	Morbus Osler
	keratotischer Ober- fläche. Durch Glas- spateldruck meist nicht völlig zu ver- drängen	durch Glasspatel- druck meist völlig wegdrückbar
Haarwachstum	Vereinzelte Störungen des Bartwuchses	Ø
Zyanose	Ø	Bei Vorhandensein von a.v. Lungen- aneurysmen
Trommelschlegel- finger	Bei einzelnen Fällen	Bei Vorhandensein von a.v. Lungen- aneurysmen
Ödeme an Füßen und Unterschenkel	Häufig	Ø
Schweißproduktion	In einem Teil der Fälle Hypo- oder Anhidrosis, je- doch auch Beobachtungen von Hyperhidrose bekannt	Keine Störungen be- kannt
Hyperpyrexie	Gelegentlich, vorzugs- weise bei gleichzei- tiger Anhidrose	Ø
Beteiligung in- nerer Organe	Oft erst Jahrzehnte nach den Hauterschei- nungen, Gefäße, Herz- muskulatur, Nieren, ZNS	Schleimhaut des In- testinaltraktes und des Urogenitaltraktes, Leber (Osler-Zirrhose)
RR-Erhöhung	Fast stets in den Endstadien	Ø
Herz, EKG	Cardiomegalie, Links- hypertrophie, Erregungs- rückbildungsstörungen, Coronares T, Vorhofflim- mern, WPW-Syndrom	Nicht pathologisch verändert

Fortsetzung von Tabelle 2

	Morbus Fabry	Morbus Osler
Lunge	Dyspnoe, Anfälle von asthmoider Bronchitis	Sog. a.v. Lungenaneurysmen
ZNS	Zerebrovaskuläre Störungen, Apoplektischer Insult, Schwindel, Kopfschmerz, Tinnitus, Verwirrheitszustände, sensorische Störungen, epileptische Anfälle, Schlafstörungen, Ataxie, psychische Veränderungen	Ø
Augen	Periorbitales Ödem, aneurysmatische Gefäßerweiterungen an den Konjunktiven u. der Retina, Hornhaut- und Linsentrübungen durch Lipoid-einlagerungen	Keine Ablagerungen, retinale Blutungen
Periphere Nerven	Lipoid-einlagerungen in perineuralen Zellen und Schwann'schen Zellen, degenerative Veränderungen einzelner Axone von unbemerkten Nervenfasern	Ø
Urinseiment	Mikrohämaturie, Proteinurie, doppelbrechende Substanzen, "Malteser Kreuze", Maulbeerzellen, vermehrte CTH-Ausscheidung	Hämaturie
Blutgruppe		Vorzugsweise Gruppe O ?
Polyglobulie	Ø	Bei Vorhandensein von a.v. Lungenaneurysmen
Ätiologie	Hereditäre Thesauris-mose; Einlagerung von vorwiegend Ceramidtri-hexosid	"Hereditäre Vasculo-pathie". Gesteigerte Entwicklung und Ent-faltung von a.v. Ana-stomosen und Sperrar-terien

Fortsetzung von Tabelle 2

	Morbus Fabry	Morbus Osler
Erblichkeit	Geschlechtsgebunden, konstante Penetranz bei den hemizygoten männl. Genträgern und gelegentliche Penetranz bei den heterozygoten weibl. Individuen	Autosomal, regelmäßig dominant, eventuell auch rezessive Vererbung
Prognose	Ernst, namentlich für das männl. Geschlecht, Nieren- oder Herzversagen, apoplektischer Insult	Häufig ungetrührt, Blutungsanämie, Verblutungstod 5 %

7.3. Neurologische Symptome

Die neurologische Symptomatik ist durch eine besondere Vielfalt gekennzeichnet. Es sind zum Teil ganz typische Beschwerden, die viele Patienten dazu veranlassen, einen Internisten oder gar einen Neurologen aufzusuchen. Am häufigsten treten folgende neurologische Symptome auf:

- Akroparästhesien
- Schweißsekretionsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Ohrensausen
- Sensorische Störungen
- zentral bedingte motorische u. sensible Störungen
- cerebrale Krampfanfälle
- Verwirrheitszustände
- Schlafstörungen
- psychische Veränderungen

. Akroparästhesien

rennen, Ziehen und Kribbeln in den Fingern und Zehen treten anfallsweise auf, manchmal spontan, das andere Mal nach Wärme-, seltener nach Kälteexposition oder bei Anstrengungen; auch Fie-

ber und Stress-Situationen sollen auslösend wirken können. Die Parästhesien beginnen in den Fingerspitzen, strahlen dann proximalwärts aus und erfassen Hände bzw. Füße und manchmal sogar die ganze Extremität (87). Einige Patienten verspüren ausgesprochene Schmerzen; andere bezeichnen die Mißempfindungen lediglich als unangenehm und störend. Manchmal werden tiefe Schmerzen und Gelenkbeschwerden angegeben, die plötzlich einschlagen können (25, 75). Die Extremitäten werden nicht gleichmäßig oder symmetrisch betroffen: Schmerzen in den Händen sind häufiger als in den Füßen; oft entwickeln sie sich nur in einer Extremität. Die Parästhesien sind häufig von Fieberschüben bis 39°C begleitet (7, 39, 42, 43, 44, 46, 67, 97, 133). Die Finger schwellen gelegentlich an, verfärben sich blaurot und werden von den Patienten als taub empfunden; objektiv läßt sich jedoch meist keine Hypästhesie nachweisen (21). Die Beschwerden können flüchtig sein oder aber auch Stunden bis Tage andauern. Manche Patienten geben an, sich Erleichterung dadurch zu verschaffen, daß sie ihre Hände oder Füße in kaltes Wasser tauchen, die Extremitäten hochlagern, lokal mit Alkohol einreiben oder kalte Getränke und Salizylate zu sich nehmen. Für andere Patienten ist kaltes Wasser wiederum ausgesprochen unangenehm (25), schon 18°C können bei ihnen unerträgliche Schmerzen verursachen (21, 48). Diese für die Patienten sehr unangenehmen Symptome treten erstmals zwischen dem 5ten und 15ten Lebensjahr auf ("kritisches Stadium") und gehen dem Auftreten von Angiomen gelegentlich voraus. Männer mit ACD werden nahezu regelmäßig davon betroffen, Frauen weisen diese subjektiven Sensibilitätsstörungen nur extrem selten auf, und dann nur in geringem Maße (43, 48).

Die intermittierenden Parästhesien bleiben nicht nur auf die Akren beschränkt. Auch im Bereich des Gesichtes

können Sensibilitätsstörungen vorkommen (12, 92). Schmerzen an der Zunge bei Genuß warmer Speisen oder Getränke und Alkohol wurden ebenfalls beschrieben (48). Anfälle von Penisschmerzen wurden zweimal mitgeteilt (43, 131).

Differentialdiagnose: Akroparästhesien stellen jedoch kein für M. Fabry spezifisches Symptom dar: differentialdiagnostisch kommen auch eine Anzahl weiterer Erkrankungen in Betracht; so z.B. die

- Erythromelalgie (Erythermalgie), bei welcher es aufgrund einer funktionellen Störung zu einer Erweiterung aller Endstrombahngefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) kommt. Nach Überschreiten einer kritischen Temperaturgrenze (Häufung im Sommer) treten anfallsweise heftige brennende Schmerzen mit Rötung der Haut und erhöhte Hauttemperatur auf. Die Beine sind bevorzugt befallen; ausnahmsweise jedoch auch die oberen Extremitäten.

Dieser primären, idiopathischen Form der Erythromelalgie wird die

- Sekundäre Erythromelalgie gegenübergestellt: Sie tritt bei inneren Erkrankungen auf, z.B.
- obstruktiver Angiopathie (Endangiitis obliterans, Arteriosklerose)
- Angiopathie bei Diabetes mellitus
- Thrombophlebitis
- Polyzythämie
- Vitamin-B₁- oder Panthothensäuremangel ("burning feet"-Syndrom)
- Neurolues und Multipler Sklerose

Als Ursache der Erythromelalgie wird in manchen Fällen eine vasomotorisch-trophische "Neurose" (?) angenommen (Mitchell-Syndrom). Auch über Veränderungen in der

Columna intermediolateralis des Rückenmarkes wurde berichtet, deren Zustandekommen aber unklar bleibt (13).

Eine Dilatation der kleinen Hautvenen in Verbindung mit Arteriolenkonstriktion auf dem Boden einer vegetativen Fehlregulation führt zur

- Akrozyanose: Besonders bei Kältereiz und Schwankungen der Außentemperatur kommt es zu einer blauroten Verfärbung und vermehrten Schweißbildung, namentlich der Hände. Gelegentlich treten dabei auch leichte Parästhesien und Schmerzen auf (54 a).

Anfälle von akraler Ischämie durch Verengungen oder Verschlüsse der Digitalarterien können im Rahmen verschiedener Erkrankungen zu akralen Schmerzzuständen und Parästhesien führen. Dieses Erscheinungsbild wird auch als

- Leukomelalgie bezeichnet. Als Ursache lassen sich funktionelle und organische Zustandsänderungen der Gefäße anführen. Auf Vasospasmen beruhen die

- Raynaud-Krankheit und die *Digitii mortui*.

Ausgelöst durch Kältereiz kommt es besonders bei der Raynaud-Krankheit anfallsweise zu einer schmerzhaften weißen Verfärbung der Finger, manchmal auch der Zehen. Die Blutleere geht aber nach einiger Zeit durch paralytische Erweiterung der Kapillaren in eine Zyanose oder Rötung über, begleitet von Brennen und Parästhesien. Als Folge des funktionellen Morbus Raynaud oder als sekundäre Erscheinung bei einer Grundkrankheit kann sich das

- sekundäre Raynaud-Syndrom entwickeln.

Dabei handelt es sich entweder um eine organische Gefäßwandveränderung (Kollagenkrankheiten, Endangiitis obliterans, Arteriosklerose), oder um intravasale Gerinnungsvorgänge (embolischer Gefäßverschluß, Kälteagglutination, Kroglobulinämie, Polyzzythämie, "leukä-

mische Stase", Malaria), oder auch um Gefäßinnervationsstörungen durch Nervenreizungen aufgrund organischer Prozesse (Halsrippen, Skalenus-Syndrom, Karpaltunnel-Syndrom, Tumoren, u.a.).

Es gibt noch eine Anzahl weiterer neurologischer Erkrankungen, die mit Kribbeln, "Ameisenlaufen" und Brennen an den Extremitäten einhergehen, z.B. funikuläre Spinalerkrankungen, radikuläre Läsionen und Polyneuropathien; sie lassen sich jedoch differentialdiagnostisch gut vom ACD abgrenzen.

Schließlich können auch psychogene Ursachen für Parästhesien und Schmerzen in den Akren verantwortlich gemacht werden (Konversionssymptom bei Hysterie, Leibhalluzinationen bei hypochondrischer Schizophrenie, Hyperventilationssyndrom).

Eine Verwechslungsmöglichkeit mit allen diesen Erkrankungen, die mit Parästhesien in den Gliedmaßenenden einhergehen, ist nur dann gegeben, wenn die für M. Fabry spezifischen Angiome der Haut fehlen: Das ist der Fall bei Jugendlichen, wo die Extremitätenschmerzen den Effloreszenzen am Rumpf vorausgehen können, oder bei heterozygoten weiblichen Erbmerkmalsträgern, wo dieses Symptom allerdings eine ausgesprochene Rarität darstellt.

2. Schweißsekretionsstörungen

Störungen der Schweißsekretion stellen ein häufiges Symptom beim ACD dar. Meistens besteht eine Hypo- bis Anhidrosis. RUITER u. POMPEN (100) beschrieben 1939 dieses Symptom erstmals bei zwei ihrer Patienten, die klagten, gar nicht oder nur sehr schwer schwitzen zu können und bei Temperaturwechsel oder einer Kraftanstrengung auffallend schnell warm bzw. kalt zu werden. Die Haut fühlt sich trocken an. Die Wärmeabgabe wird

durch die mangelnde Verdunstung von Flüssigkeit auf der Körperoberfläche stark erschwert; die Patienten können deshalb Erwärmung kaum ertragen (6, 7, 19, 20, 36, 41, 43, 44, 48, 49, 56, 66, 78, 92, 93, 99, 100, 118, 127, 130, 132). Frauen zeigen das Symptom nur ganz selten (48).

Bei einigen Fällen von ACD wurde jedoch eine Hyperhidrosis beschrieben (122, 131). Diese verstärkte Schweißsekretion blieb z.B. nur auf die Palmae und Plantae beschränkt (23, 87), oder trat im Anschluß an Schmerzattacken auf (23, 26); sie kann aber auch kurzzeitig einer permanenten Hypohydrosis vorausgehen (48).

Objektivieren läßt sich der Befund mit Hilfe des Schwitztestes nach MOBERG (zitiert in (8)) an Händen und Füßen (Ninhydrin-Test), oder unter Zuhilfenahme von Pilocarpin und der Iontophorese an verschiedenen Körperstellen (21, 25, 48). Eine intradermale Injektion eines Cholinergikums steigert die Schweißsekretion nur geringfügig (19, 43).

3. Kopfschmerzen

Kopfschmerzen stellen kein ungewöhnliches Symptom bei M. Fabry dar. Etwa ein Drittel aller Patienten mit neurologischen Symptomen geben derartige Beschwerden an. Kopfschmerzen können pulsierenden Charakter haben und sehr intensiv sein. Sie können an Migräne erinnern (132) und frontal oder occipital lokalisiert sein (6, 15, 21, 39, 43, 44, 48, 56, 59, 75, 92, 99, 100, 118, 130, 132, 133, 138). Meistens bestehen gleichzeitig auch andere neurologische Symptome, wie Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen, Ohrensausen usw..

4. Schwindel

Schwindelattacken bei Patienten mit ACD wurden erstmals von BROWN u. MILNE beschrieben (12). Es handelt sich um ein relativ seltenes neurologisches Symptom. Meist bestehen gleichzeitig Kopfschmerz oder Ohrensausen (6, 15, 42, 75, 99, 119); manchmal verbunden mit Nystagmus (4, 119), so daß die Diagnose eines Ménière-Syndroms gestellt wird (48). Gelegentlich ist eine Innenohrschwerhörigkeit gleichzeitig nachweisbar (42, 48, 119).

5. Ohrensausen

Ohrensausen ist ebenfalls selten und kommt nur in Verbindung mit anderen neurologischen Symptomen vor. Etwa 15 - 20 % der Patienten mit neurologischen Störungen sind davon betroffen. Heiße Witterung kann anfallsauslösend wirken (99). Ohrensausen steht manchmal am Anfang einer sich langsam entwickelnden Schwerhörigkeit und verschwindet später wieder (6, 15, 42, 43, 48, 92, 99, 100, 119).

6. Sensorische Störungen

Hör- und Sehstörungen wurden nur einige Male berichtet (4, 6, 15, 21, 39, 42, 48, 56, 87, 119, 133, 135).

Es wurden mitgeteilt: Amblyopie (87, 133), vorübergehende Diplopie (4, 21), homonyme Hemianopsie (6), mouches volantes (15). Schwerhörigkeit besteht fast immer in Verbindung mit Kopfschmerz, Vertigo, Tinnitus und Desorientiertheit. Es handelt sich dabei um eine Schallempfindungsstörung, die im Laufe der Zeit zunimmt (12, 42, 48). Sie kann ein- und doppelseitig sein. Befallen werden Männer im frühen bis mittleren Erwachsenenalter. Es kann sich mitunter auch das Bild eines klassischen M. Ménière mit Schwerhörigkeit, anfallsweisem

Schwindel, Ohrensausen, Nystagmus und Übelkeit mit Erbrechen entwickeln (48, 119). Ob es sich dabei um einen echten Hydrops labyrinthi durch örtliche funktionelle Durchblutungsstörungen handelt, oder ob organische Gefäßveränderungen, wie sie fast regelmäßig bei M. Fabry bestehen, zu einem "symptomatischen Ménière-Syndrom" führen, ist nicht geklärt. Bei Nephropathie und Schwerhörigkeit ist differentialdiagnostisch an das Alport-Syndrom zu denken. Geruchs- und Geschmacksstörungen wurden bisher nur einmal mitgeteilt (21).

7. Zentral bedingte motorische und sensible Störungen

Die auffälligen makroskopischen und mikroskopischen morphologischen Befunde am Gehirn lassen eine Vielzahl von neurologischen Symptomen erwarten. Besondere Bedeutung dürfte dabei den Veränderungen an cerebralen Gefäßen zukommen. Lumenverengungen durch spezifische Lipoideinlagerungen können zu intermittierender cerebraler Ischämie oder zum ischämischen Insult führen.

DUPERRAT u. Mitarb. berichten von einem 27 Jahre alten Mann, bei dem plötzlich eine Halbseitenlähmung links auftrat, die sich wieder zurückbildete. Vier Jahre später kam es dann zu einer permanenten Hemiplegie (26). Bei einem Patienten von HOFFMANN u. HAUSER war es mit 33 Jahren zu einer vorübergehenden linksseitigen Occulomotorius- und Trigemini- parese gekommen; zwanzig Jahre später stellte sich plötzlich eine linksseitige Hemiparese, Hemihypästhesie sowie eine leichte ipsilaterale Mundfacialisschwäche und artikulatorische Sprachstörungen ein (56); sieben Jahre später, nachdem sich die Beschwerden zunächst wieder gebessert hatten, kam der Patient unter dem Vollbild eines M. Fabry mit Herz-, Nieren- und ZNS-Beteiligung ad exitum (138). GARCIN u. Mitarb. teilten einen Fall von ACD mit, der wegen der Parästhesien und Pyramidenzeichen lange Zeit unter der

Verdachtsdiagnose einer Multiplen Sklerose lief. Bei diesem 39-jährigen Patienten war es aus heiterem Himmel zu einer rechtsseitigen Hemiplegie gekommen, die von einer kompletten Aphasie begleitet war. Diese Symptome begannen schon am Folgetag nachzulassen und waren nach einigen Wochen gänzlich verschwunden (42).

Berichte über Halbseitenlähmungen bei Männern im mittleren Erwachsenenalter sind inzwischen mehrfach veröffentlicht worden (24, 27, 44, 87, 133).

Mitunter können auch Teile des EPMS in Mitleidenschaft gezogen sein. So fiel bei dem 56-jährigen Patienten von DUBACH u. GLOOR eine Rigidität der ganzen Muskulatur ohne Muskelatrophie auf (25). Bei einem Patienten von GERMAIN u. Mitarb. kam es wiederholt zu Anfällen mit choreiformen Bewegungen (44). In einem Fall von ACD wurde auch das Bild eines akuten Querschnittsyndromes beschrieben (48).

Anfälle von kurzzeitiger reversibler Hemianästhesie (21) oder Hemihypästhesie (12, 56) ohne Beeinträchtigung des motorischen Systems sind ebenfalls mitgeteilt worden.

8. Cerebrale Krampfanfälle

Cerebrale Anfälle sind ein seltenes Symptom; ihre Pathogenese soll in einem späteren Abschnitt ausführlich diskutiert werden. Patienten mit Krampfanfällen waren fünfmal in der Literatur beschrieben worden. Bei dreien von ihnen handelte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um cerebrale Anfälle im Zustand der Urämie bei chronischer Niereninsuffizienz (14, 44, 92). Bei den beiden restlichen Patienten dürften es echte epileptische Anfälle gewesen sein. So litt der 41-jährige Patient von HASHIMOTO u. Mitarb. (53) seit seinem 13-ten Lebensjahr an

"Epilepsie" und zeigte Wesensänderung. Über die Art und den Verlauf der Anfälle wurden leider keine Mitteilungen gemacht.

BETHUNE u. Mitarb. (6) berichteten von einem Patienten, bei dem Grand-mal-Epilepsien erstmals im Alter von 48 Jahren aufgetreten waren und sich in den folgenden Jahren mehrmals wiederholt hatten. Ein epileptogener Focus konnte mit dem EEG einmal in der hinteren linken parieto-occipitalen Region, ein anderes Mal in der linken fronto-temporalen Region nachgewiesen werden. Ursächlich wurde ein linksseitiger Carotis-Interna-Verschluß angenommen.

Im Rahmen der Studie von OPITZ u. Mitarb. (88, 90) über die Genetik beim ACD wird von einem Patienten mit ACD berichtet, dessen Bruder im Alter von 18 Jahren während eines Krampfanfalles ums Leben gekommen sei ("Minnesota-Stamm").

"Erwähnenswert ist schließlich noch die Mitteilung von VAN ROEY u. WELLENS (99): Ihr Patient litt an Schwindelanfällen, die etwa 1 - 3 min. dauerten und nicht mit Bewußtseinsverlust einhergingen; diese Zustände wiederholten sich mehrfach und der Patient soll dabei auch einige Male gefallen sein, und zwar stets nach rechts. Otologische Untersuchungen verliefen negativ. Das EEG war innerhalb normaler Grenzen, obgleich alle Ableitungen eine deutliche Niedervoltage aufwiesen. Es wurde der Verdacht auf ein "petit-mal" geäußert und der Patient antiepileptisch behandelt.

9. Verwirrheitszustände

In der Literatur taucht das Symptom "dizziness" oder "light-headness" des öfteren auf (12, 21, 25, 39, 43, 48, 92, 100, 119, 133). Anfälle von Desorientiertheit traten bei Fieber in verstärktem Maße in Erscheinung (25, 126).

10. Schlafstörungen

Schlafstörungen äußern sich beim ACD entweder durch ein vermehrtes Schlafbedürfnis (25, 48) oder durch Schlaflosigkeit (17, 43, 44). Dieses an sich unspezifische Symptom ist deswegen erwähnenswert, weil bei anderen Erkrankungen, die nachweislich mit pathologischen Veränderungen am ZNS einhergehen (Hypothalamus-Syndrom, Stammhirn-Syndrom, Psycho-Syndrom von Bonhoeffer etc.), Hypersomnie und Asomnie häufig angegeben werden.

11. Psychische Veränderungen

Wesensveränderungen bei M. Fabry sind Nervosität, Reizbarkeit und Affektlabilität auf der einen Seite, Apathie, Depressionen, motorische und psychische Verlangsamung, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche, sowie Gleichgültigkeit und Leistungsarmut auf der anderen (6, 19, 25, 39, 44, 53, 56, 59, 99, 113, 114, 118, 127, 130). Bei zwei Patienten von HORNBOSTEL (59) waren multiple Klagen wie Kopfschmerz, Reizbarkeit und Nachlassen der geistigen Fähigkeiten Grund zur vorübergehenden Einweisung in eine psychiatrische Klinik.

12. Seltener neurologische Symptome

Bei einer Reihe von Patienten mit ACD sind noch einige weitere neurologische Symptome mitgeteilt worden.

So wurden z.B. Ataxie und Nystagmus beobachtet (4, 6, 24, 44, 48, 56, 129), die auf mögliche cerebelläre Störungen (Basilarisinsuffizienz ?) hinweisen; auch über muskuläre Symptome, wie Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe, ist berichtet worden (21, 42, 53, 56, 66, 67, 75, 78, 92, 93); schließlich spontanes Erröten (21), Spontanerektionen (93), Hypersexualität, Impotenz (43, 128), neurogene Blasenatonie (14), Pruritus (43), Tremor (43). Die Intelligenz der Patienten scheint im allgemeinen nicht verringert zu sein; nur in einigen Fällen waren Intelligenzdefekte mitgeteilt worden (135, A 5, A 25).

7.4. Ophthalmologische Symptome

Manifestationen der Fabry'schen Erkrankung am Auge sind sehr häufig. Sie sind als ebenso typisch anzusehen wie die Effloreszenzen der Haut und haben deshalb besonders hohen diagnostischen Wert. Allerdings sind die Veränderungen nur äußerst geringfügig und beeinträchtigen das Sehvermögen der Patienten kaum jemals. Oft kann man nur mit gezielten Untersuchungsmaßnahmen einen positiven ophthalmologischen Befund erreichen.

Folgende Augenveränderungen sind möglich:

1. Lidödem
2. Aneurysmatische Erweiterungen der Konjunktivalgefäße
3. Hornhauttrübung
4. Linsentrübung
5. Aneurysmatische Erweiterungen und Tortuositas der Retinagefäße

ad 1.: FABRY selbst hatte schon bei seiner Erstbeschreibung eines ACD Lidödeme beobachtet. Dieses Symptom wurde später wiederholt auch von anderen Autoren gefunden (15, 23, 48, 71, 116). Die periorbitalen Schwellungen können den Patienten ein etwas pastöses Aussehen verleihen und zur Verwechslung mit einer Hypothyreose Anlaß geben. Ursächlich dürften dabei die Nieren- oder auch Gefäßveränderungen eine Rolle spielen.

ad 2.: Ampullenartige, aneurysmatische und zylindrische Auftreibungen der Konjunktivalgefäße wurden mehrfach berichtet (24, 34, 36, 42, 46, 48, 59, 66, 67, 67 a, 73, 75, 87). Bei Betrachtung mit bloßem Auge denkt man zunächst an petechiale Blutungen; bei genauerem Hinsehen lassen sich jedoch erweiterte Gefäßräume erkennen. Be-

fallen sind alle Abschnitte der Bindehaut. Während die arteriellen Gefäße meist normal erscheinen (98), sind die Venen besonders im Bereich des Bulbus streckenweise dilatiert, weshalb FROST u. Mitarb. auch von einer "sausage-like appearance" sprechen (40, 116). Es besteht kein Hinweis für eine intravasale Thrombosierung. Auffällig, jedoch nicht so deutlich wie am Augenfundus, ist außerdem eine Tortuositas vasorum. Die Zahl der Gefäße ist nicht erhöht (42).

Mikroskopisch sieht man mitunter das Bild einer leichten chronischen Entzündung mit geringfügiger Mastozytose (40). Außerdem lassen sich erweiterte venöse und lymphatische Gefäßräume erkennen. In den Endothelzellen und glatten Muskelfasern stellen sich bei entsprechender Färbung, im polarisierten Licht und auch im Elektronenmikroskop die typischen Lipoidgranula dar (40, 116). Es besteht keine Korrelation zwischen Alter des Patienten bzw. Schweregrad der Hautveränderungen und der Anzahl von Gefäßerweiterungen entlang der Konjunktivalvenen. Weibliche Patienten zeigen das beschriebene Bild an der Bindehaut nur selten (98, A 14).

ad 3.: Bei einer großen Anzahl von Patienten läßt sich bei sorgfältigster Untersuchung mit Hilfe der Spaltlampe eine Trübung der Hornhaut demonstrieren. Dieses Symptom ist sehr charakteristisch und auch bei heterozygoten weiblichen Merkmalsträgern aufzufinden, die keine sonstigen sichtbaren Veränderungen bieten. Man kann sogar sagen, daß die Korneatrübungen noch spezifischer und typischer sind als irgendwelche anderen Symptome. Sie können deshalb zur Diagnose eines latenten ACD beitragen, wobei manche Autoren sogar eine Treffsicherheit von 80 - 100 % angeben (43, 46, 48, 88, 98, 135). Die Trübungen der Hornhaut treten frühzeitig im Leben auf. Sie sind nur erkennbar, wenn gleichzeitig

klare Hornhautareale vorhanden sind (46).

Die Trübung liegt in den oberflächlichen Schichten der Kornea; sie kann diffus oder lokalisiert auftreten; beide Augen sind befallen, jedoch nicht in symmetrischer Weise (98). Die Trübungen wurden von verschiedenen Autoren unterschiedlich beschrieben: (a) Keilförmige diffuse Trübungen, die in der Peripherie beginnen und zentrale Anteile der Hornhaut ausgespart lassen (24, 46); (b) wirbelförmige, steifige Trübungen, die von einem in etwa zentralen Punkt ausgehen und gegen den Rand zulaufen (25, 92, 98, 138, A 7, A 8, A 27). Das letztere Bild entspricht der sog. *Cornea verticillata*, die auch bei chronisch rezidivierenden Iridozykliden und der iatrogen bedingten Resochinintoxikation beobachtet werden kann (A 7, A 8). Nachdem es sicher ist, daß die *Cornea verticillata* in enger Beziehung zum ACD steht, sollte ihre Diagnose stets zu entsprechenden Untersuchungen veranlassen.

Mikroskopisch handelt es sich nach WALLACE u. Mitarb. um eine Verdickung der Hornhaut durch ödematöse und hyperplastische Veränderungen der oberflächlichen Zellen (132). RAHMAN sieht als Ursache eine Lipoidablagerung in den Epithelzellen an (98). Geteilt wird diese Ansicht von WITSCHERL u. MEYER, die zudem Lipide zwischen und in den Bindegewebslamellen feststellen konnten (138). Nach GRACE handelt es sich um eine echte epitheliale Dystrophie, die klar von einer primären Hornhautdegeneration zu trennen ist (46). DILORENZO u. Mitarb. konnten bei einer Hornhautbiopsie keinen auffälligen pathologischen Befund erheben; das sich nach der Exzision regenerierende Epithel war anfangs klar, entwickelte jedoch nach einigen Monaten wiederum eine Trübung mit charakteristischem goldenem bzw. bronzefarbenem Schimmer (24). WEINGEIST u. BLODI (A 27) konnten mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen die diffuse Hornhaut-

trübung auf Sphingolipoidablagerungen in den apikalen Anteilen basaler (und auch oberflächlicher) Hornhaut-epithelzellen zurückführen. Die wirbelförmige Streifung brachten sie mit der Bildung subepithelialer Leisten in Zusammenhang: Diese "subepithelial ridges" lassen zwei Bestandteile erkennen, eine dünne Membran, die mit der Basalmembran des Corneaepithels zusammenhängt, und eine amorphe Masse, welche mit der Bowman'schen Membran in Kontakt steht. Im Bereich der Leisten waren die intracytoplasmatischen Lipoidablagerungen der Epithelzellen weniger deutlich als an anderen Hornhautstellen. Die Bowman'sche Membran selbst, wie auch das Stroma und das Endothel ließen keine Ablagerungen erkennen.

ad 4.: Linsentrübungen sind auf subkapsuläre Einlagerungen von radspeichenförmig verlaufenden feinsten CTH-Granula der hinteren --- und eventuell auch vorderen --- Rinde zurückzuführen (23, 43, 46, 116, 138). Nach SPAETH u. FROST ist diese Art des Linsenkatarkts pathognomonisch für M. Fabry (116).

ad 5.: Der Augenfundus bietet ein ganz charakteristisches Bild: Wie in der Bindehaut sind die Venen ampullenartig erweitert. Die großen Venen zeigen oft winkelartige Biegungen, die kleinen Venen verlaufen bisweilen in spiralenförmigen Windungen, was besonders bei älteren Patienten deutlich wird. Zwar sind die Venen bevorzugt befallen, jedoch können auch die kleineren Arteriolen von dieser Tortuositas betroffen sein und sehen dann aus wie winzige Korkenzieher. Diese Veränderungen sind auffälliger am hinteren Fundus als in der Peripherie (98). Das Bild erinnert auch an eine Stauungspapille und kann deshalb als solche fehlgedeutet werden (46, 92).

Die Tortuositas vasorum ist für M. Fabry typisch, aber nicht spezifisch; sie kommt unter anderem auch bei

manchen angeborenen Herzmißbildungen vor, z.B. beim sog. Bonnet-Syndrom im Zusammenhang mit einer angeborenen distalen Aortenisthmusstenose oder bei angeborenen Anomalien des Sehnervenkopfes (Pseudoneuritis, bzw. "Pseudostauungspapille").

Die Ursache der Gefäßveränderungen kann mit dem Tonusverlust der Gefäßwände in Zusammenhang gebracht werden und entspricht dem pathologischen Prozeß, der auch zu den Hauteffloreszenzen führt. Diese Ansicht wird dadurch untermauert, daß Frauen im allgemeinen weder Haut- noch am Auge Gefäßveränderungen aufweisen; dies gilt allerdings nur für Patientinnen vor dem Klimakterium; was zu dem Schluß führte, daß Östrogene einen Einfluß auf die Entwicklung des Gefäßprozesses ausübten (98). KOCH vermutete allerdings 1951 noch einen vasodilatatorischen Stoff, der in bestimmten Zellen von arterio-venösen Anastomosen der Retina gebildet würde (67 a).

Weitere Veränderungen am Auge, die bei Patienten mit M. Fabry gefunden worden waren, sind: Refraktionssanomalien (53), Astigmatismus (104), Pigmentstörungen der Iris, Strabismus (53), rechtsseitige Opticusatrophie (82), retinale Hämorrhagien (98), Fundus hypertonicus (56, 92, 97, 101) und Rotgrünblindheit (88). Der intraocculäre Druck ist nicht erhöht (24).

Wie auch in anderen glatten Muskelzellen, konnten Lipoidablagerungen im Ciliarkörper und glatten Muskelfasern der Orbita gefunden werden (138).

7.5. Kardiovaskuläre Symptome

Der Begriff "cardio-vaso-renaler Symptomenkomplex" weist darauf hin, daß Patienten, die an einem ACD leiden, mit Störungen von seiten des Herzens und des Kreislaufs zu rechnen haben.

Am H e r z sind es sowohl die Veränderungen am Myokard selbst, wie auch an den Koronarien, die ursächlich für zahlreiche subjektive Beschwerden im Sinne einer Herzinsuffizienz anzuschuldigen sind (14, 42, 48, 83). Dabei handelt es sich häufig um relativ junge Patienten noch vor dem 4-ten Lebensjahrzehnt, die über Herzklopfen, Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Nykturie, Knöchelödeme, allgemeine Schwäche, Tachykardie, Lippenzyanose und Angina pectoris klagen. Herzinfarkte sind verschiedentlich mitgeteilt worden (89, 113, 135). Plötzliches Herzversagen ist eine häufige Todesursache bei M. Fabry (14, 25, 56, 59, 113, 138).

Bei der klinischen Untersuchung findet man, abgesehen von Knöchelödemem, bisweilen eine Hepatosplenomegalie mit Aszites als Folge einer Einflußstauung (14, 138).

Röntgenologisch ist eine Cardiomegalie mit Vergrößerung beider Ventrikel oder nur der linken Herzkammer nachweisbar. In fortgeschrittenen Fällen kann man eine Stauung der Lungengefäße mit Pleuraerguß erkennen (14).

Im EKG sieht man mitunter Zeichen einer Linkshypertrophie, Linksinsuffizienz (coronares T) (14, 24, 43, 44, 56, 59, 90, 119, 138), Vorhofflimmern (6, 14) und Extrasystolen (44). Gelegentlich besteht das Bild einer Erregungsausbreitungs- oder Erregungsrückbildungsstörung (56, 90, 119), eventuell sogar ein WPW-Syndrom (138).

Störungen von seiten des G e f ä ß s y s t e m s stehen einmal in Zusammenhang mit den Lipoidablagerungen in den Gefäßwänden, andererseits mit den oft exzessiven Veränderungen an den Nieren. Daraus entstehende Symptome sind:

1. Hypertonie
2. Ödeme
3. sichtbare Gefäßerweiterungen:
 - a) Varicosis der Unterschenkel
 - b) Hämorrhoiden
 - c) Venektasien an den Konjunktiven und der Retina

Die Hypertonie ist meist nur leicht oder mittelmäßig ausgeprägt und geht mit vorwiegend diastolischer Blutdruckerhöhung einher. Für die Entstehung des Hochdruckes kommen folgende pathogenetischen Faktoren in Betracht:

a) Die Nierenveränderungen:

Danach kommt es beim M. Fabry durch die Lumeneinengungen der Nierengefäße zur Mangeldurchblutung der Nieren, und auf diese Weise zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit nachfolgender Blutdrucksteigerung. Es entsteht ein renaler Hochdruck.

b) Die Gefäßveränderungen:

Durch die Wandverdickung der Arteriolen entsteht dem Blutstrom ein erhöhter Widerstand, der nur durch Drucksteigerung überwunden werden kann. Dabei ist aber zu bedenken, daß durch die Lipoidablagerungen in und zwischen den glatten Muskelzellen auch ein beachtlicher Tonusverlust der Gefäßwand zustande kommen kann. Dieser Tonusverlust ist vielleicht sogar bedeutsamer als die Wandverdickung im Bereich der Media und Intima, so daß daraus eher eine Widerstandsabnahme als -zunahme erfolgt. Es ergibt sich deshalb auch nachfolgende Möglichkeit:

- c) Renale Veränderungen als blutdrucksteigernde Faktoren; Gefäßtonusstörungen als blutdrucksenkende Faktoren. Dies würde erklären, warum trotz der oft erheblich pathologischen Nierenbefunde der Blutdruck nur eine mäßige bis mittelschwere Steigerung erfährt. Es ist auch zu bedenken, daß sich durch die Gefäßwandveränderungen regulatorische Störungen einstellen,

so daß die glatten Muskelzellen weniger auf Angiotensin oder auch Natrium ansprechen.

Die Ödemneigung vieler Patienten mit ACD, die bevorzugt mit Schwellungen in den unteren Extremitäten, gelegentlich jedoch auch im Gesicht (15, 21, 48, 92, 99), einhergeht und nur geringe Ausmaße zeigt, kann ebenfalls durch mehrere pathogenetische Faktoren verursacht sein:

a) Renale Faktoren:

Das fast konstante Vorkommen von Proteinurie bei M. Fabry stellt im Zusammenhang mit Ödemen und gelegentlicher Hyperlipämie die Frage nach einer Hypoproteinämie im Sinne eines nephrotischen Syndromes. Da aber meistens normale Eiweißwerte im Serum gefunden werden, ist die Ödemgenese aufgrund eines erniedrigten onkotischen Druckes wenigstens in den Frühstadien nicht wahrscheinlich.

b) Kardiale Faktoren:

Eine Ödembildung auf dem Boden einer Herzinsuffizienz wäre pathogenetisch durchaus in Betracht zu ziehen. Da aber Ödeme häufig sind, kardiale Beschwerden jedoch viel seltener vorkommen, ist ein direkter Zusammenhang zwar denkbar, die Herzinsuffizienz als alleinige Erklärung für die Ödemgenese aber nicht ausreichend.

c) Vaskuläre Faktoren:

Eine vermehrte Gefäßdurchlässigkeit aufgrund der Auflockerung der Gefäßwandstruktur läßt sich für die Erklärung der Ödementstehung ebenfalls heranziehen.

Ödeme sind ein außerordentlich häufiges Symptom. Bei manchen Patienten verschlimmern sich die Beschwerden im Sommer und zeigen im Winter Besserung.

Sichtbare Gefäßerweiterungen, wie z.B. die relativ häufig anzutreffende Varicosis im Bereich der unteren Extremität (1, 42, 124), Hämorrhoiden (56, 138), sowie die typischen Venektasien der Konjunktiva und Retina, finden ihre Erklärung ebenfalls im verminderten Tonus der Gefäßwände.

7.6. Renale Symptome

Die Laboruntersuchung des Urins gibt Aufschluß über den Grad der früher oder später auftretenden Nierenveränderungen: Proteinurie, mikroskopische Hämaturie, Leukozyturie, Zylindrurie und das Vorkommen von Schleim im Urin sind fast regelmäßig nachzuweisen. Der Eiweißverlust ist aber nie bedeutend; ein nephrotisches Syndrom wird nur selten, bzw. nur im Terminalstadium der Krankheit beobachtet. Charakteristisch ist die Lipidurie in Form von doppelbrechenden Zylindern und Malteserkreuzen (6, 36, 90, 114, 139). Schaumzellen im Urin sind fast pathognomonisch für M. Fabry. Die Clearance ist meist vermindert. Die mangelnde Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren, und Symptome wie Polyurie und Polydipsie, mögen darauf beruhen, daß die Epithelzellen der distalen Tubuli und der Sammelrohre nicht mehr ausreichend auf antidiuretisches Hormon (ADH) ansprechen (19, 54, 97).

Es ist auch möglich, Ceramidtrihexosid (CTH), Ceramid-dihexosid (CDH) und Ceramidmonohexosid (CMH) im Urinsediment chromatographisch nachzuweisen (72, 127, 128, A 7, A 10, A 22, A 23). Quantitative Untersuchungen haben gezeigt, daß das Urinsediment einen sehr hohen Gehalt an Speicherlipiden aufweist und das Lipidgesamtextrakt zu 20 - 50 % aus CTH besteht (A 23). Jeder Patient hat sein spezifisches Lipidmuster. Lipiduntersuchungen des Urins erscheinen differentialdiagnostisch besonders wertvoll bei Fällen von ACD ohne oder

mit nur gering ausgeprägten Hautveränderungen oder bei weiblichen heterozygoten Konduktorinnen (A 23).

In fortgeschrittenen Fällen von ACD beherrscht die Nierensymptomatik das Krankheitsbild: Hochdruck, Ödeme, Anämie, Azotämie, Isostenurie, nephrotische Eklampsie und Urämie weisen darauf hin, daß der Krankheitsprozeß in das terminale Stadium eingetreten ist. Nierenversagen ist die häufigste Todesursache bei M. Fabry und tritt oft schon vor dem vierzigsten Lebensjahr ein.

7.7. Weitere Symptome

In der Literatur sind noch zahlreiche andere Symptome bei Patienten mit M. Fabry mitgeteilt worden; sie stehen aber nicht mit Sicherheit in direktem Zusammenhang mit der Stoffwechselstörung. Neben den typischen Hauteffloreszenzen wurden als weitere pathologische Veränderungen der Körperoberfläche beschrieben: Uhrglasnägel (23, 36, 48, 56, 66), Weißnägel (23, 66), café-au-lait-Flecken (43), subcutane Knoten (22, 39) mit dem histologischen Bild einer akuten Vasculitis (39), rezidivierendes Erysipel (92, A 21), Elephantiasis (83), Ulcus cruris (19) und feine Teleangiektasien (39, 79 a).

Bei manchen Patienten fallen akromegale Züge auf (43, 56, 68, A 7); bei anderen eine verzögerte Pubertät bzw. ein Entwicklungsrückstand (137) und verminderter Bartwuchs (22, 39, 43, 48, 93) sowie spärliche Axillarbehaarung (39); ein Patient war Monorchist (101).

Relativ häufig werden neben den Akroparästhesien auch Gliederschmerzen, bzw. "rheumatische" Beschwerden angegeben (15, 43, 48, 56, 66, 67, 75, 77, 99, 114, 126, 136), ohne daß sich röntgenologisch irgendwelche Ver-

änderungen an den Gelenken nachweisen ließen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um muskuläre Durchblutungsstörungen (137). Auch Schmerzen im Bauchraum (43, 48) und im Lendenbereich (42, 77) wurden mitgeteilt.

Respiratorische Störungen sind mehrfach beschrieben worden: Pathologische Lungenfunktionsteste (6, 89), Dyspnoe, asthmoide Zustände (25, 33, 135, 137), Spontanpneumothorax (A 5) und Emphysem (36, 59). Sie beruhen möglicherweise auf einer alveolar-kapillären Störung (25, 89) oder sind durch die Lipoidablagerungen in den glatten Muskelzellen der Bronchien bedingt (137). Bei einem 29-jährigen Patienten kam es wiederholt zu Hämoptysis und Brustschmerzen, weshalb der Verdacht auf Myokardinfarkt und rezidivierende Lungenembolien geäußert wurde; diskutiert wurden aber auch Blutungen aus geplatzten Angiomen des Bronchialbaumes (89).

Gastro-intestinale Beschwerden sind keine Seltenheit bei Morbus Fabry: Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle treten recht häufig auf und werden bisweilen von Kopfschmerzen und Schwindel oder Fieberschüben begleitet (12, 36, 43, 44, 119). Schluckstörungen (43, 137), Appetitlosigkeit und Völlegefühl können ebenfalls bestehen (43). Procto-colitische Beschwerden (1, 48, 107, 136, 137) und Pancreatitis (107) sind mitgeteilt worden.

Lymphknotenschwellungen (39, 133) und Splenomegalie (12) sind seltene Symptome.

8. KASUISTIK

8.1. Krankengeschichte I

Krankengeschichte des Patienten Heinrich B., geb.
25.7.1928 in Manizales/Kolumbien.

Familienanamnese:

Der Vater, dessen Vorfahren französischer Herkunft gewesen sind, starb 69jährig an einem Herzleiden. Die Mutter stammte aus Kolumbien und befand sich zum Zeitpunkt der Einweisung des Patienten in die Medizinische Klinik der Universität München in guter gesundheitlicher Verfassung. Beide Schwestern waren ebenfalls gesund. Besondere Erkrankungen habe es in der Familie nicht gegeben.

Eigenanamnese:

Der Patient, von Beruf Exportkaufmann, verbrachte mehrere Jahre seines Lebens in Kolumbien und siedelte dann nach Deutschland über. Er machte eine normale Geburt und frühkindliche Entwicklung durch. Mit 14 Jahren Tonsillektomie wegen häufiger Mandelentzündungen. 1952 wurde er von einem Auto angefahren, wobei er sich schwere Verletzungen zuzog; er sei etwa 1/2 Stunde bewußtlos gewesen, konnte sich aber anschließend an den Unfallhergang genau erinnern; es kam zu keinerlei neurologischen Ausfällen; auch in der Folgezeit stellten sich keine Störungen ein. Im Frühjahr 1966 kam es zu einer schmerzhaften Schwellung und Rötung des Großzehengrundgelenkes links, die als Gicht aufgefaßt wurde.

Jetzige Anamnese:

Am 6.12.66 fiel der Kranke plötzlich auf der Straße um. Als er aus einer etwa 1/2stündigen Bewußtlosigkeit erwachte, fühlte er sich sehr müde und hatte Kopfschmerzen.

Während des Anfalles war es zum Zungenbiß gekommen. Postkritische Lähmungserscheinungen stellten sich nicht ein. Einige Wochen später wiederholte sich ein ähnliches Ereignis, als der Patient gerade am Schreibtisch saß: Ganz plötzlich, ohne irgendwelche Vorzeichen, verlor er das Bewußtsein und biß sich wiederum auf die Zunge. Nach einem dritten Anfall am 27.1.67 kam der Kranke zur Klärung der Anfallsursache in die Medizinische Klinik. Bis zu diesem Zeitpunkt war noch keine Behandlung der Anfälle vorgenommen worden.

Klinische Befunde:

Bei der Untersuchung am 1.2.1967 erschien der 48jährige Patient in reduziertem Allgemeinzustand und Ernährungs-
zustand (Abb. 4). Die Haut war sehr blaß, die sichtbaren Schleimhäute jedoch ausreichend durchblutet. Es bestand ein beiderseitiges Lidödem. Im Bereich des Beckengürtels und beider Oberschenkel zeigten sich multiple, miliare, dicht gesäte Angiome, die nach den Angaben des Patienten in der Kindheit erstmals aufgetreten seien (Abb. 5). Der Blutdruck betrug 155/100 mmHg. Die peripheren Pulse waren gut tastbar. Es bestanden keine Unterschenkelödeme und keine Varikosis. Nagel- und Haarwachstum war normal. Die Schweißsekretion war nicht beeinträchtigt. Akromegale Zeichen fanden sich nicht.

Der neurologische Befund war normal. Der Patient war Linkshänder. Er klagte über erhöhtes Schlafbedürfnis und vermehrte Müdigkeit. Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände oder Schwindelgefühl, sensorische und sensible Störungen wurden nicht angegeben. Es bestanden keine Acroparästhesien und auch keine Wärme- oder Kälteintoleranz. Die Reflexe waren lebhaft und seitengleich, die Bauchhautreflexe in allen Etagen erhalten. Die Reflexe der Babinski-Gruppe waren nicht auslösbar.

Die fachärztliche Augenuntersuchung am 17.2.67 zeigte

keine Veränderungen an den Konjunktiven im Sinne von Aneurysmen oder Angiektasien; die Hornhaut wies keine Trübungen auf; am Fundus waren extrem enge Arterien zu sehen, die Papille erschien beiderseits verwaschen aber nicht prominent. Der Befund wies aber auf hypertoniebedingte Veränderungen am Fundus hin.

Krankheitsverlauf:

1. Aufenthalt vom 1.2.67 - 21.3.67

Am 8.2.67 wurde mit einer antiepileptischen Behandlung begonnen (Diphenylhydantoin 200 mg). Am zweiten Tag nach Absetzen des Präparates kam es zu einem Krampfanfall, der im linken Arm begann, also fokaler Art war. Am Nachmittag des selben Tages wiederholte sich das gleiche Ereignis, beidemale ohne Aura, jedoch mit Zungenbiß und Einnässen und dauerte etwa 45 min.; anschließend kam es zu einem Dämmerzustand. Von da an erhielt der Patient 300 mg Diphenylhydantoin täglich. Am 10.3.67 stellte sich ein Arthritis urica mit Schwellung des linken Zeigefingermittelgelenkes ein.

2. Aufenthalt vom 20.6.67 - 23.6.67

Zwischenzeitlich war es viermal zu cerebralen Krampfanfällen gekommen, die sich nunmehr zu häufen begannen.

3. Aufenthalt vom 29.9.67 - 24.10.67

Das Krankheitsbild hatte sich in der Zwischenzeit verschlechtert. Der Patient war psychomotorisch verlangsamt, litt an Merkschwäche und hatte gelegentlich Wortfindungsstörungen. Nach den Anfällen stellte sich jetzt jeweils eine flüchtige Aphasie ein (Linkshänder!). Grund zur Aufnahme war jetzt eine Serie von Krampfanfällen. Neben diesem Befund bestanden Zeichen der Wasserretention mit ausgeprägtem Lidödem. Die Leber war etwas vergrößert und gestaut. Trotz einer Flüssig-

keitszufuhr von nur 1000 ml nahm der Kranke laufend an Gewicht zu. Auf die Verabreichung von Glykosiden hin kam die Diurese gut in Gang, so daß anzunehmen ist, daß die Ödeme cardial bedingt waren.

4. Aufenthalt vom 3.11.67 - 15.12.67

Im Verlaufe des Jahres verschlechterte sich die Nierenfunktion progredient. Erstmals wurde jetzt ein Hochdruck manifest mit Werten um 180/120 mmHg. Wegen einer zunehmenden Schwerhörigkeit wurde fachärztliche Untersuchung veranlaßt (am 9.11.67). Es wurde eine beiderseitige, mittelgradige, seitengleiche Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert. Am Gaumenbogen und an der Wangenschleimhaut fanden sich zu diesem Zeitpunkt kleine Angiome, die wie petechiale Schleimhautblutungen aussahen. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes kam es zu zunehmender psychomotorischer Unruhe, Aggressivität, Somnolenz, Erregungszuständen mit Hypersexualität, zunehmender Antriebsminderung und Verwirrtheit, der lucide Phasen folgten. Wiederholt traten Krampfanfälle auf; daneben stellte sich ein "flapping tremor" ein. Außerdem kam es zu Dyskinesien im Bereich der mimischen Gesichtsmuskulatur, der Zunge und der Kaumuskeln, die so ausgeprägt waren, daß die Sprache kaum mehr verständlich war. Außer Hydantoinpräparaten und Herzglykosiden erhielt der Patient keine weiteren Medikamente.

Auch die Nierenfunktion verschlechterte sich zusehens: Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, petechiale Blutungen an den Extremitäten, Fußödeme, sowie starke thorakale Schmerzen mit urämischer Perikarditis, Oligurie und schließlich Anurie traten innerhalb kurzer Zeit auf. Am 15.12.67 kam der Patient in der Niereninsuffizienz unter den Zeichen des Herz-Kreislaufversagens bei Perikarditis sicca ad exitum.

Klinische Untersuchungen:

Blutdruck:

Bei der ersten Aufnahme zunächst 175/95; später normal. Bei der zweiten Aufnahme 150/100. Bei der dritten Aufnahme 150/100 bis 165/100. Terminal stieg der RR jedoch auf Werte über 200 mmHg systolisch und über 120 mmHg diastolisch.

Blutstatus: (am 20.3.67)

Blutgruppe O / Rh +; Hgb 10,2 g%, 3,2 Mill. Erythrozyten/mm³, HbE 28,4 gamma, Hämatokrit 32 %, Leukos 8400, Differentialblutbild: Segm. 76 %, Lymph. 20 %, Monos. 4 %. Beurteilung: Mäßige hypochrome Anämie.

Hämostaseologischer Befund: (am 20.3.67)

Nativgerinnung nach Lee-White 6'15''

Im TEG:	r 10'	10'
	K _A 4'	4'30''
	m _E 122	122
	(Verdacht auf Hyperfibrinolyse oder Abriß)	

Thrombozyten: 242000

Quickwert: mehrmals um 37 %; nach 4 Tagen Konaktion je 10 mg: 49 %

Prothrombin im Riebschulze-Test: 81 %

Faktor V: normal

Faktor VII: 84 %

Faktor X: 75 %

Subaquale Blutungszeit: zweimal normal

Thrombinzeit: normal

Bcurteilung: Verdacht auf Faktor X-Mangel

Serumwerte:

Die BSG stieg im Laufe der Erkrankung von etwa 30/60 auf 75/131 in der terminalen Phase. Gesamteiweiß 7.25 g %; Elektrophorese: Alb. 43 %, alpha-1 6 %, alpha-2 12 %, beta 16 %, gamma 23 %; Elektrolyte: Na 142 mval, K 4.65 mval, Ca 3.63 mval, Cl 109 mval, Standard-Bicarbonat 20 mval; Harnstoff-N 74 - 240 mg %; Harnsäure 9.5 mg %; Kreatinin 7.5 - 22.3 mg %; Gesamt-Cholesterin 150 mg %; Bilirubin 0.28 mg %; SGOT 7.9 mU, SGPT 7.9 mU; Alk. Phosphatase 8.6 mU, Saure Phosphatase 3.8 mU; PBJ 3.8 - 4.8 gamma %; ASL-Titer 50 A.S.E.; Serologie auf Lues: KBR mit Cardiolipin-Flockungstest, Reaktion nach Meinicke (MKR II), alle negativ!

Urinbefund: (am 24.10.67)

Eiweiß 1 - 3 o/oo Esbach, Zucker Ø, Bili. Ø, Urobilin Ø, Urobilinogen -/+. Im Urinsediment vereinzelt Epithelzellen, Leukozyten, Zylinden. Weniger Erythrozyten. Keine säurefeste Stäbchen. Belangloser mikroskopischer Befund. Fett-Tropfnachweis negativ ! Keine Malteserkreuze!

i.v.-Pyelogramm: (am 17.2.67)

Im Infusionspyelogramm war keine sichere Abgrenzung der einzelnen Kelchsysteme möglich. Insgesamt bestand eine Ausscheidungsstörung, die aber keine Unterscheidung zwischen Durchblutungsstörung und entzündlichen Veränderungen bzw. Tubulusschädigung erlaubt. Röntgenmanifeste Konkremente konnten nicht nachgewiesen werden.

Histologie eines Nierengewebszylinders:

(Prof. Dr. Bohle, Pathol. Institut. d. Univers. Tübingen, am 15.1.68)

Die Nierenkörperchen zeigten alle eine deutliche Verbreiterung des Mesangiums. Die Kapillaren erschienen zum Teil auf den Gefäßpol hin komprimiert. Die Bowmannsche Kapsel war z.T. hochgradig verdickt. Daneben sah man eine

exzessive Vakuolisierung der viszeralen Deckzellen der Bowmannschen Kapsel. Die Harnkanälchen zeigten ein unterschiedliches Aussehen: Sie waren z.T. erhalten, erschienen jedoch kompensatorisch hypertrophiert mit relativ hohen Epithelien und weiten Lichtungen, die z.T. Kalkpräzipitate (?) enthielten. An anderen Stellen waren kolloidartige Strukturen, die an Schilddrüsengewebe erinnerten. In diesen Arealen befanden sich interstitielle Rundzellenfiltrate. Eine schaumige Umwandlung zeigten auch die Epithelien der Tubuli contorti II, während im Bereich der Endothelien weder glomerulär noch in intertubulären Kapillaren bzw. im Bereich von Arteriolen Schaumzellen zu beobachten waren. Der Gesamtbefund sprach für eine chron. intrakapilläre Glomerulonephritis mit Veränderungen wie beim ACD.

Leberblindpunktion: (Histologie Prof. Bohle, am 15.1.68)

Im Punktionszylinder der Leber waren keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Knochenmarksbefund: (am 23.10.67)

Im Sternalpunktat waren die gesuchten speichernden Retikulumzellen nicht nachweisbar. Trotzdem war der Befund in gewisser Hinsicht auffällig:

1. Die Kompakta des Sternums erwies sich als ungewöhnlich weich und dünn.
2. Das Knochenmark enthielt vereinzelt, aber doch in mehreren Ausstrichen nachweisbare Osteoblasten.
3. Hier und da fanden sich Bezirke vermehrten und verdichteten Gewebes, ein Bild, wie es bei Granulomatosen oder sonstigen retikulären Reaktionen zu beobachten ist.

Die Myelopoese, einschließlich der Thrombopoese, war lebhaft, signifikante Abweichungen der Morphologie bzw. der Reifungsbilder waren nicht erkennbar.

Röntgenuntersuchungen:

Thorax: Links- und rechts-betontes Herz. Keine Infiltrate.

Abdomenübersicht: Kein Nachweis von Konkrementen.

Die rechte Niere erschien etwas kleiner als die linke Niere.

Orale Cholezystographie: o.B., keine Konkremeente.

Schädel in drei Ebenen: Geringe Verkalkung des Corpus pineale. Keine Zeichen chronischer intracranieller Drucksteigerung oder einer Destruktion.

EKG-Untersuchungen:

Steiltyp. Extrasystolie. Abnormer Erregungsablauf in den Kammern, besonders rechts.

Liquor: (am 14.3.67)

Farbe normal; Zellzahl 16/3 (leichte Pleozytose); Gesamteiweiß nach Kafka 1.8 (43.2 mg %); Pandy stark opal. Elektrophorese des Liquors: Vor-Frakt. 5.5 %, Albumin 45.0 %, alpha-1 7.0 %, alpha-2 9.5 %, beta 19.5 %, gamma 13.5 %. Beurteilung: Leichte Erhöhung der Gamma-globuline.

Gehirnszintigraphie:

Bei mehreren Untersuchungen keine umschriebene Impulsanreicherung.

Hirnelektrische Untersuchungen (EEG):

Bei den mehrfach durchgeführten hirnelektrischen Untersuchungen zeigten sich mittelschwere Allgemeinveränderungen des EEGs mit deutlich verlangsamtem Grundrhythmus (6 - 8 c/s) im Sinne der Aidiorhythmie und mit mangelhaftem Lidschlußeffekt, sowie starker Zunahme der Anomalien während der Hyperventilation. Anfangs stellte

man auch herdverdächtige Anomalien in der linken Fronto-temporal-Gegend fest, die bei späteren Kontrolluntersuchungen nicht mehr nachweisbar waren. Einmal wurden als Zeichen eines Krampfherdes zahlreiche Spitzenpotentiale und "sharp-waves" über der linken Frontalregion registriert (Abb. 6 - 10).

Lumbale Pneumenzephalographie: (am 13.3.67)

Bei der lumbalen Pneumenzephalographie konnte kein Nachweis für einen raumfordernden Prozeß erbracht werden; dafür fand sich ein für das Alter des Patienten leicht erweitertes und verplumptes Ventrikelsystem.

8.2. Krankengeschichte II

Krankengeschichte des Patienten Herbert W., geb. am 20.2.1921 in Breslau.

Familienanamnese:

Der Vater, der jüdischer Abstammung war und in Breslau lebte, starb im Alter von 78 Jahren möglicherweise an Herzschwäche. Die Mutter, gebürtig in Hannover, starb mit 81 Jahren. Eine holländische Herkunft um das Jahr 1700 herum wurde für durchaus möglich erachtet. Der Patient hat zwei gesunde Brüder, die keine Hauterscheinungen aufweisen. Ein dritter Bruder verstarb im Alter von wenigen Monaten an einer intrakraniellen Blutung. Der Patient selbst hat fünf gesunde Kinder.

Eigenanamnese:

Anamnestisch ist ein Gelenkrheumatismus 1934 erwähnenswert. 1942 bestand der Verdacht auf Hilus-Lymphknoten-Tbc. Sonst sei der Patient nie ernsthaft krank gewesen. Von 1938 - 1965 lebte er in Brasilien. Hautveränderungen

seien ihm erst um das Jahr 1960 aufgefallen. Der Patient gab an, einen etwas empfindlichen Magen zu haben. Im Mai 1968 habe er des öfteren unter Übelkeit und Brechreiz, sowie Kopfschmerzen und Neigung zu Durchfällen zu leiden gehabt; auch habe er oft vermehrtes Durstgefühl verspürt, Beschwerden, die er früher nicht gekannt habe. Schmerzen in den Akren hätten sich nie eingestellt; die Schweißsekretion sei immer normal gewesen; psychische Veränderungen und Verwirrtheitszustände habe es nie gegeben; ebenso seien ihm Ohrensausen, sensorische, sensible und motorische Störungen oder irgendwelche muskulären Symptome unbekannt; der Schlaf sei immer bestens gewesen; sexuelle Störungen haben nie bestanden; auch die Pubertät sei normal verlaufen; der Bartwuchs sei immer mittelstark gewesen; von seiten des Herzens habe er nie Beschwerden gehabt; Varizen oder Hämorrhoiden seien bisher noch nicht aufgetreten.

Jetzige Anamnese:

Am 2.7.68 fühlte sich der Kranke müde und hatte keinen rechten Appetit. Nach einem Glas Campari stürzte er mit einem Aufschrei zu Boden und war bewußtlos. Nach Schilderung eines Arbeitskollegen handelte es sich um einen cerebralen Krampfanfall. Dieser soll sich kurze Zeit später wiederholt haben. Bei der Aufnahme in die Klinik war der Kranke verwirrt und sehr unruhig. Die Kreislaufverhältnisse waren und blieben auch im Verlauf der weiteren Beobachtungen in Ordnung. Am Tag nach der stationären Aufnahme war der Kranke geordnet, voll orientiert und hatte keinerlei Erinnerungsvermögen an das, was vorgefallen war.

Klinischer Befund:

Der neurologische und internistische Untersuchungsbefund waren in Ordnung. Der Patient war in gutem Ernährungszu-

stand und zeigte keine akromegalen Züge. Die Haut war etwas blaß. Auffallend waren die zahlreichen kleinen Angiome, die sich vor allem über den Rücken, die beiden Gesäßhälften und die Lendenregion erstreckten; auch im Bereich des Nabels, der Brust und des Unterbauches waren vereinzelt Effloreszenzen sichtbar, die jedoch in der Leiste und Genitalgegend spärlicher wurden. Sie waren nur ganz leicht erhaben, hatten einen Durchmesser von etwa 1 mm, fühlten sich nicht rauh an und ließen sich nicht gänzlich ausdrücken. Die Schleimhäute waren unauffällig. An den Konjunktiven zeigten sich keinerlei Veränderungen. Die Nägel waren normal, ebenso die Körperbehaarung. Es bestanden keine Varizen oder Ödeme. Die peripheren Pulse waren gut tastbar. Der Blutdruck betrug 165/95 mmHg.

Krankheitsverlauf:

Im Verlauf einer Woche entwickelten sich zunehmende Zeichen einer Niereninsuffizienz mit Anstieg des Harnstoff-N bis 66 mg% und des Kreatinins bis 4.1 mg%. Die BSG war 30/60. Im Urin wurde etwas Eiweiß ausgeschieden, wenig Erythrozyten, Harnsäurekristalle und reichlich Uratzylinder. Die Urinausscheidung war stets ausreichend.

Zur Klärung des Nierenbefundes wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Dabei ließ sich der klinisch geäußerte Verdacht auf ein Angiokeratoma corporis diffusum zunächst nicht bestätigen. An der Rinden-Markgrenze fanden sich histologisch entzündliche Infiltrate aus Lymphozyten-Plasmazellen und wenige Granulozyten. An einer Stelle fand sich ein hyalinisiertes Nierenkörperchen. In den Sammelrohren im Bereich des Nierenmarkes sah man relativ viel Hämoglobinpräzipitate. Es wurde der Verdacht geäußert, daß ein akutes Nierenversagen mit interstitieller Begleitnephritis vorliege (Prof. Dr. Bohle, Tübingen). Klinisch bestand jedoch kein Hinweis auf ein akutes Nierenversagen.

Die histologische Untersuchung einer Probeexzision der Haut erbrachte einen p o s i t i v e n Nachweis doppelbrechender Lipide.

Zur Klärung der Ursache der cerebralen Krampfanfälle wurde eine Elektroenzephalographie durchgeführt.

Es ließen sich jedoch kein Herdbefund und keine Anfallsmuster im EEG erkennen. Auch im Hirnszintigramm zeigte sich keine tumor-typische Impulsanreicherung. Der Liquor war in Ordnung.

Unter reichlicher oraler Flüssigkeitszufuhr konnte die Diurese gesteigert werden. Die Retention harmpflichtiger Substanzen ging zurück, war jedoch am Entlassungstag noch nicht vollkommen normalisiert. Auffallend war noch der Urinbefund mit positiver Eiweißreaktion. Der Harnstoff-N belief sich auf 22 mg%. Das Kreatinin war immer noch auf 2.83 mg% erhöht. Der Kranke wurde deshalb angehalten, weiterhin reichlich zu trinken und sich zu kurzfristigen Kontrolluntersuchungen einzufinden.

Weiterer Verlauf:

Im weiteren Verlauf wurden der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und auch wiederholt Blutuntersuchungen vorgenommen. Der RR war anfangs meist noch etwas erhöht und schwankte zwischen Werten um 145 - 190 mmHg systolisch und 80 - 110 mmHg diastolisch. Später normalisierten sich die Werte weitgehend. Bei der letzten Kontrolluntersuchung am 29.12.70 betrug der RR 120/80. Die BSG fiel von 30/60 auf 7/20.

Die Elektrophorese, Elektrolyte, Transaminasen, Phosphatasen, CPK, das Bilirubin und die Harnsäure lagen stets im Normbereich. Das Cholesterin war gelegentlich auf Werte über 300 mg% erhöht, ebenso die veresterten Fettsäuren, die zwischen 600 und 700 mg% schwankten (normal unter 400 mg%).

Der Harnstoff-N belief sich auf Werte zwischen 15 und 21 mg%. Das Serum-Kreatinin blieb mit 1.35 - 1.8 mg% ständig erhöht. Subjektiv fühlt sich der Patient zum gegenwärtigen Zeitpunkt wohl. Anfälle hatten sich nie wieder eingestellt. Der Patient wußte allerdings zu berichten, daß sich, wenn er weniger Flüssigkeit als empfohlen zu sich nahm, häufig leichte Kopfschmerzen einstellten. Die Zahl der Hauteffloreszenzen habe in der letzten Zeit nicht wesentlich zugenommen. Der Patient geht regelmäßig seiner Arbeit nach und fühlt sich gut leistungsfähig.

9. DISKUSSION

Das Angiokeratoma corporis diffusum (Morbus Fabry) stellt eine seltene hereditäre Lipoidspeicherkrankheit dar. Von der Vielzahl der klinischen Erscheinungen charakterisieren von allem die Hauteffloreszenzen, Akroparästhesien und Veränderungen an den Augen, sowie die Symptome von seiten der Niere, des Kreislaufs und des Nervensystems das Krankheitsbild. Die neurologische Symptomatik ist vielgestaltig und dürfte in erster Linie mit den Veränderungen an den cerebralen Gefäßen, wahrscheinlich aber auch mit den Lipoidablagerungen in den Ganglienzellen in Zusammenhang stehen.

In der Literatur schwanken die Angaben über neurologische Symptome bei Patienten mit ACD zwischen 10 und 30 % (65, 131). Nach den vorliegenden Untersuchungen läßt sich sagen, daß von den etwa 130 - 150 bisher veröffentlichten Fällen über ein Drittel neurologische Störungen aufweist. Die häufigsten neurologischen Symptome bei ACD sind in Tabelle 3 (S. 108 - 113) zusammengestellt.

Kopfschmerzen und zentral bedingte motorische und/oder sensible Ausfälle kommen besonders häufig vor; psychische Veränderungen, Verwirrtheitszustände und Schwindelanfälle, Seh-, Hör-, oder Geschmacksstörungen, Ataxie und Nystagmus, Ohrensausen, cerebrale Krampfanfälle, Schlafstörungen und sexuelle Störungen sind wiederholt mitgeteilt worden. Patienten, die lediglich über Akroparästhesien und/oder Schweißsekretionsstörungen klagten, blieben weitgehend unberücksichtigt, insofern nicht Hinweise auf weitere neurologische Störungen bestanden, da eine rein neurogene Ursache dieser beiden sehr häufigen Symptome beim ACD nicht erwiesen ist. Die Pathogenese der einzelnen neurologischen Störungen soll in den folgenden Abschnitten diskutiert werden:

I. Wie beim M. Fabry die Akroparästhesien entstehen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Als Ursache werden in

erster Linie vaskuläre und neurologische Faktoren diskutiert:

Daß v a s k u l ä r e F a k t o r e n an der Entstehung von Akroparästhesien beteiligt sein können, wissen wir aus der Tatsache, daß bei der Erythromelalgie, Akrozyanose und Leukomelalgie dieses für die Patienten sehr quälende Symptom bestehen kann. Auch beim ACD gehen die Anfälle gelegentlich mit einer blauroten Verfärbung und Schwellung der betroffenen Extremitätenenden einher. Vor allem sind es jüngere Patienten im Stadium I der Erkrankung, die über Schmerzzustände in den Akren klagen; zu einem Zeitpunkt also, wo deutliche morphologische Befunde an den Gefäßwänden noch nicht zu erheben sind, die Lipoideinlagerungen in der Media aber schon zu funktionellen Störungen führen können: Anstelle des Tonusverlustes kann es in diesem Stadium auch einmal zu Spasmen der glatten Muskulatur kommen, was zu schmerzhafter Durchblutungsnot führen kann (137). Untersuchungen von DEMPSY u. Mitarb. (23) über die periphere Durchblutung beim ACD deuten zwar auf vasokonstriktori-sche Vorgänge bei den Schmerzanfällen hin und lassen auch Ähnlichkeiten mit dem Raynaud-Syndrom erkennen, jedoch scheint es sich hierbei nach der Ansicht der Autoren aber nur um ein Begleitphänomen als um die eigentliche Ursache der Akroparästhesien zu handeln. Vasodilatorische Medikamente schaffen für die Beschwerden keine Erleichterung; Alkoholumschläge haben gelegentlich einen lindernden Effekt. Die Tatsache, daß auch Ganglienblocker versagen, weist eventuell darauf hin, daß die Rolle des Sympathikus für den vasokonstriktorischen Vorgang nebensächlich ist, dagegen eine abnorme lokale Erregbarkeit der Extremitätenarterien im Vordergrund des Geschehens steht (23).

Eine ganz andere Erklärungsmöglichkeit für akrale Schmerzzustände, die aber auch auf Gefäßveränderungen be-

ruht, könnte man in der ischämischen Degeneration von langen Nervenfasern sehen (sog. ischämische Neuropathie), zumal Gefäßprozesse im perineuralen Bindegewebe mehrfach nachgewiesen worden sind. Die Hypothese einer ischämisch bedingten Neuropathie wird jedoch dadurch fragwürdig, daß es in erster Linie die unbemerkten Nervenfasern sind, die degenerative Veränderungen an den Axonen zeigen, während die für O_2 -Mangel wesentlich empfindlicheren dick bemerkten Nervenfasern keinerlei Folgen einer ischämischen Läsion erkennen lassen.

Diese durch BISCHOFF (7, 9) mit Hilfe des Elektronenmikroskopes gewonnenen Ergebnisse erlauben es auch, die Akroparästhesien als Folge neurologischer Störungen zu erklären: Die Veränderungen an den unbemerkten, meist großkalibrigen Nervenfasern gleichen weitgehend denjenigen bei anderen neuroaxonalen Prozessen mit Degeneration der Nervenzelle. Sie sind auch beim ACD durch den primären Befall bestimmter spinaler und vegetativer Neurone bedingt, welche die Zeichen der vermehrten Lipoidspeicherung aufweisen. Der neuralgische Dauerschmerz wäre nach BISCHOFF (7) als Ausdruck spontaner Entladungen degenerierender Neurone verstehbar, entsprechend den Muskelfibrillationen bei Erkrankungen der Vorderhornanglienzellen.

Ähnlich wie bei der Erythromelalgie (13) sind auch beim M. Fabry Veränderungen im Bereich der Columna intermedia beschrieben worden (97), so daß in Anbetracht der auch z.T. verwandten Symptomatik ein ähnlicher Entstehungsvorgang der Akroparästhesien diskutiert werden kann.

Schließlich sei noch erwähnt, daß bei einem Patienten von KIM u. HEIDRICH (A 15) mit Raynaud-Syndrom die Beschwerden erfolgreich durch neurochirurgische Ausschal-

tung des Nucleus ventromedialis des Hypothalamus behandelt werden konnten. Vielleicht lassen sich aus dieser Information (die weiterer Klärung bedarf) Rückschlüsse auf verwandte Krankheitsbilder ziehen, weshalb man auch beim ACD das Augenmerk auf eine zentrale (hypothalamische (?)) Genese der Akroparästhesien lenken sollte.

II. Auch die Schweißsekretionsstörungen sind wegen der Vielfalt der morphologischen Veränderungen beim ACD nicht ohne weiteres zu verstehen. Um das Verständnis für die verschiedenen Möglichkeiten der Pathogenese zu erleichtern, seien zunächst einige Bemerkungen zur Anatomie und Physiologie der Thermoregulation vorausgeschickt:

Sinn und Zweck der Thermoregulation ist es, die Kerntemperatur des Organismus konstant zu halten und Abweichungen des "Ist-Wertes" vom jeweiligen "Soll-Wert" durch Wärmebildung oder Wärmeabgabe auszugleichen. In diesem Regelkreis spielt der Hypothalamus eine sehr wichtige Kontrollfunktion. Dort lassen sich zwei Zentren unterscheiden, die durch die Integration von Afferenzen aus peripheren Thermorezeptoren und direkt central wirkenden Mechanismen die effektorische Seite im Wärmehaushalt regulieren. Von einem mehr rostral gelegenen Zentrum im Bereich der Area praeoptica und der vorderen Commissur des Hypothalamus werden Vorgänge eingeleitet, die den Organismus vor Überwärmung schützen (Entwärmungs- oder Kühlzentrum, "heat loss center"). Ein Anstieg der dortigen Gewebstemperatur führt bei Hund und Katze zu einer Erweiterung der Hautgefäße, Hecheln, Schwitzen oder beendet in kalter Umgebung ein vorher bestehendes Kältezittern. Kühlen bewirkt Vasokonstriktion, Kältezittern, vermehrte Schilddrüsenaktivität und Katecholaminausschüttung (A 1, A 2): Vorgänge, die einem

Wärmeverlust des Organismus entgegengerichtet sind und die von einem weiter caudal gelegenen Areal im Hypothalamus (Erwärmungszentrum, "heat maintainance center") veranlaßt werden. Die eigentliche regulatorische Aufgabe kommt jedoch den rostralen Anteilen des Hypothalamus zu. Hier lassen sich neurophysiologisch ventrikelnähe Neurone ableiten (A 28), die ihre Entladungsfrequenz mit zunehmender Gewebstemperatur (lokale Erwärmung durch Thermodetektor, Zunahme der Innentemperatur des Individuums) steigern (Typ-I-A Neurone), oder mit abnehmender Gewebstemperatur (lokale Kühlung, Abnahme der Innentemperatur) steigern (Typ-I-B Neurone), jedoch von der Aktivität der peripheren Thermorezeptoren unabhängig sind. Es finden sich aber auch etwas lateral gelegene Neurone im vorderen Hypothalamus, die sowohl von der dortigen Gewebstemperatur als auch vom afferenten Impulsstrom von den peripheren Thermorezeptoren abhängig sind (Typ-II Neurone). Bei diesen handelt es sich eventuell um Interneurone, während die Typ-I Neurone als zentrale Thermorezeptoren zu bezeichnen wären, die mit den Typ-II Neurone möglicherweise in Verbindung stehen.

Steigt die Kerntemperatur des Organismus, so hemmen vermehrte Impulse aus dem Entwärmungszentrum die Erwärmungsvorgänge. Absteigende kreuzende und nicht-kreuzende Bahnen gelangen vom Hypothalamus in das Tegmentum pontis, in die laterale Formatio reticularis im unteren Hirnstamm und zu den Atem- und Kreislaufzentren. Von dort aus erreichen die efferenten Nervenimpulse über reticulospinale Bahnen die Columna intermediolateralis des Rückenmarks, die sich mit ihren Ganglienzellen etwa vom Segment Th 2/3 bis L2 erstreckt. Die hier beginnenden Neurone verlassen jeweils im entsprechenden Segment das Rückenmark über die vordere Wurzel und treten als Rami communicantes albi in den Grenzstrang ein. Dort spalten sich die Axone in mehrere Kollateralen auf, so daß jeweils von einer einzigen Vorderwurzel aus vier bis sechs

Grenzstrangganglien erreicht werden. Hier erfolgt die Umschaltung auf das distalste Neuron, welches den Grenzstrang über den Ramus communicans griseus verläßt, sich einem sensiblen Hautnerven anschließt und ohne weitere Unterbrechung bis zu den ekkrinen Schweißdrüsen zieht.

Beim ACD kann die Läsion theoretisch nun auf fast jeder Ebene der sudorisekretorischen Bahn liegen: So weiß man, daß experimentelle Läsionen oder pathologische Prozesse im Bereich des vorderen Hypothalamus zu einer Verminderung der Schweißsekretion führen können (13). Zu einem völligen Versiegen der Drüsensekretion kommt es jedoch nur selten. Außerdem ist es fraglich, ob die beschriebenen Veränderungen im rostralen Hypothalamus beim ACD ausreichen, um die massiven Sekretionsstörungen bei dieser Erkrankung auszulösen. Die Temperaturempfindlichkeit vieler Patienten mit ACD und die häufigen Fieberschübe im Zusammenhang mit den (durch funktionelle Gefäßstörungen bedingten (?)) Akroparästhesien ließen sich jedoch mit den morphologischen Veränderungen im vorderen Hypothalamus beim M. Fabry in Einklang bringen.

Ein wesentlicher Einwand gegen die Annahme hypothalamisch bedingter Störungen der Thermoregulation ist jedoch, daß es sich beim ACD um einen ausgesprochen chronischen Prozeß handelt, und nur akute Zerstörungen circumskripten Gebiete des Hypothalamus (experimentelle Läsion, Blutung, rasch wachsender Tumor) gewöhnlich zum Ausfall vegetativer Funktionen führen.

Bei degenerativen Veränderungen im Bereich der Columna intermediolateralis des Rückenmarkes können sich ebenfalls Hypo- bis Anhidrose einstellen (2). Von RAHMAN u. LINDENBERG (97) wurden derartige Veränderungen auch beim ACD gefunden. Würde man hierin die Ursache der Sekretions-

störungen sehen, so müßten Zeichen der "zentralen Lähmung" der Schweißbahn nachweisbar sein: Die direkte cholinergische Reizung der Drüsen müßte positiv ausfallen. Dies ist jedoch bei Patienten mit M. Fabry nicht der Fall. Andererseits würde auf diese Weise die initiale Hypersekretion bei manchen Patienten im Sinne eines Reizsyndromes ("spastische Lähmung" nach SCHLIACK (111)) der sudorisekretorischen Bahnen verständlich.

Des weiteren bieten sich die Veränderungen an den Neuronen der Grenzstrangganglien an, welche ebenso wie andere vegetative Nervenzellen von Lipoidablagerungen betroffen sein können (138). Die Sekretionsstörungen wären dann als Folge einer "peripheren Lähmung" der Schweißbahn zu sehen. Das Sistieren der Schweißdrüsentätigkeit auf cholinergische Reize und die Atrophie der Drüsen wäre die Folge axonaler Degeneration unbemerkter Nervenfasern.

Schließlich sind es die Lipoideinlagerungen in den Epithelien der Schweißdrüsen selbst, welche die Sekretionsleistung mindern. Bei direkter cholinergischer Reizung der Drüsenzellen (intradermale Injektion von Pilocarpin) kommt es nur zu einer geringfügigen Steigerung der Schweißsekretion (19, 43).

Möglicherweise handelt es sich bei den Schweißsekretionsstörungen um ein Zusammenwirken mehrerer pathogenetischer Faktoren, weshalb es gerechtfertigt erscheint, hier auch von einem neurologischen Symptom zu sprechen. Zu bedenken ist aber, daß chronische vegetative Störungen meist eine periphere Ursache haben, da zentrale Ausfälle relativ schnell durch andere ZNS-Anteile kompensiert werden können.

III. Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrensausen sind unspezifische Symptome und lassen viele Erklärungsmöglichkeiten zu. Blutzirkulatorische Faktoren spielen bei ihrer Entstehung wahrscheinlich die Hauptrolle. Die bei M. Fabry anzutreffende Hypertonie, Arteriosklerose und die spezifischen Lipoidablagerungen in der Gefäßmedia führen sowohl auf organischem wie auch funktionellem Wege zu Störungen der Hirndurchblutung. Die bisweilen Mènière-artigen Anfälle könnten durch eine intermittierende Basilarisinsuffizienz verursacht sein. Aber auch spezifische Gefäßveränderungen im Bereich des Innenohres — ähnlich wie z.B. bei der Arteriosklerose mit Durchblutungsstörungen — ließen sich mit dem Syndrom in Zusammenhang bringen; ein pathologisch-anatomischer Nachweis wurde jedoch hierfür noch nicht erbracht. Oft gehen mit den genannten Symptomen auch vegetative Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle einher. Inwieweit die Lipoidablagerungen in den intramuralen Ganglienzellen des Darmes zu funktionellen Störungen der Darmmotorik beitragen, läßt sich jedoch schwer beurteilen; das gilt auch für die Lipoidablagerungen im dorsalen vegetativen Vaguskern.

IV. Die zentral bedingten motorischen und sensiblen Störungen (kurzdauernde Hemiparesen, Hemihypästhesien, Monoparesen, Sprachstörungen) sowie die Zustände von Ataxie, Schwindel, Nystagmus, Verwirrtheit, Bewußtlosigkeit und manche vegetativen Erscheinungen deuten auf intermittierende cerebrale Durchblutungsstörungen hin. Den Symptomen nach kann sowohl das Versorgungsgebiet der Carotiden wie auch des vertebro-basilären Gefäßsystems betroffen sein. Pathologisch-anatomisch findet man jedoch keine umschriebenen Läsionen wie bei der Enzephalorrhagie, Embolie oder Thrombose, sondern vielmehr einen diffusen Befall der Hirnsubstanz in Form multipler Erweichungsherde, einer mäßigen corticalen Atrophie und eines Hirnödems.

Die Tatsache, daß relativ junge Patienten mit M. Fabry befallen werden, spricht dafür, daß es sich nicht um einen gänzlich unspezifischen Vorgang handelt, sondern daß die Symptome der intermittierenden cerebral vasculären Insuffizienz den spezifischen Gefäßveränderungen beim ACD zugeschrieben werden können.

V. Die Veränderungen im Hypothalamus, insbesondere des Nucleus supraopticus, paraventricularis und praeopticus, sowie der Befall einzelner Abschnitte des sog. limbischen Systems (Ammonshorn, Hippocampus, Anteile des vorderen Thalamus) mögen zwar in Hinblick auf die vielen vegetativen Symptome dazu verleiten, kausale Zusammenhänge zu sehen, doch muß man sich vor Augen halten, daß jeder Versuch einer Interpretation die Gefahr einer Schematisierung und Systematisierung in sich birgt, was gerade bei diesen Hirnabschnitten wegen ihres komplexen Aufbaues zum Scheitern verurteilt ist.

Der Hypothalamus ist für die Regulierung des Vegetativums unentbehrlich; er ist in einen Regelkreis integriert, dessen Kinetik er als "Sollwertversteller" maßgebend beeinflusst. Ebenso groß wie die Zahl der Einflüsse, denen er unterworfen ist, ist auch sein Wirkungsspektrum: Es werden "Funktionskomplexe" beherrscht, welche sich in förderndem wie auch hemmendem Sinne auswirken können. Schädigungen werden also sehr unterschiedliche Symptome nach sich ziehen. Kommt es zu einer akuten Zerstörung umschriebener Gebiete des Hypothalamus, so hat dies den Ausfall oder die Änderung bestimmter vegetativer Funktionen zur Folge; tritt die Zerstörung langsam ein, so kann es zu einer weitgehenden Ersatzleistung ohne wesentlichen Funktionsausfall kommen.

Es sind zahlreiche Krankheitsbilder beschrieben worden, die nachweislich mit pathologischen Veränderungen am Hypothalamus einhergehen, und die Ähnlichkeit mit der Symptomatik beim ACD aufweisen. So weiß man z.B., daß die Zerstörung rostraler Gebiete des Hypothalamus durch einen Tumor oder eine umschriebene Blutung beim Menschen eine vorübergehende Hyperthermie verursachen kann (97). Die Störungen der Temperaturregulation (Fieberschübe, Schweißsekretionsstörungen wie Hyperhidrose, Hyphidrose und Anhidrose) bei Patienten mit M. Fabry beruhen möglicherweise auf der Lipidinfiltration der vorderen Hypothalamuskern.

Die Anzeichen eines Diabetes insipidus beim ACD wurden mit Veränderungen am Nucleus supraopticus und paraventricularis in Zusammenhang gebracht (96, 97). Die Schlafstörungen (Hypersomnie und Asomnie) und psychischen Veränderungen (im Sinne einer manischen, depressiven oder lethargischen Stimmungslage) können -- mit Vorbehalt -- hypothalamischen oder limbischen Ursprunges sein; ebenso die sexuellen Störungen (verminderte Potenz) und sexuell abnormes Verhalten (Hypersexualität). Die cerebralen Gefäßveränderungen spielen bei der Entstehung dieser Symptome aber wohl die bedeutendste Rolle. Entwicklungsrückstand und verzögerte Pubertät sowie vermindertes Bartwachstum mancher Patienten lassen sich vielleicht mit Lipoidablagerungen in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens erklären (137).

Warum gerade die drei Kerngebiete (Nucl. supraopt., paraventr. und praeopt.) im Hypothalamus befallen sind, läßt sich nur vermuten: FINLEY (38) hat nachgewiesen, daß der Nucl. supraopticus und der Nucl. paraventricularis ein besonders reichlich ausgestattetes Kapillarnetz besitzen (Nucl. supraopt. 2600 cap./mm^3 , Nucl. paraventr. 1300 cap./mm^3) und sich damit vom übrigen Hirngewebe unterscheiden (1000 cap./mm^3). Diese Tatsache

läßt einen erhöhten Stoffwechsel vermuten, bei dem Ceramidtrihexosid in vermehrtem Maße als Produkt anfällt, jedoch unzureichend abgebaut und deshalb in den Ganglienzellen abgelagert wird.

Möglicherweise beruhen die gelegentlich anzutreffenden akromegalen Züge mancher Patienten auf einer hypothalamisch-hypophysären Störung. Sowohl die morphologischen Veränderungen an den Kerngebieten des Hypothalamus, die vielleicht zu einer Dysfunktion zwischen "releasing-factor" und STH-Freisetzung in der Adenohypophyse führen, als auch die mittlerweile nachgewiesenen Lipoidablagerungen im Hypophysenvorderlappen (HVL), können endokrine Fehlleistungen nach sich ziehen (138). Abschließend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die Veränderungen in den einzelnen Hirnabschnitten über einen größeren Zeitraum entstehen, und ein regelrechter Ausfall von vegetativen Funktionen deshalb kaum eintritt, weil intakte Ganglienzellen die Aufgaben der erkrankten Neurone übernehmen können.

VI. Der Besprechung cerebraler Krampfanfälle soll in dieser Arbeit besonderer Raum gegeben werden. Bisher war in der Literatur fünfmal über Patienten mit einem ACD berichtet worden, bei denen sich im Laufe der Erkrankung Krampfanfälle eingestellt hatten. Dabei fällt auf, daß bei drei der fünf Patienten zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Anfälle klinisch das Nierenleiden im Vordergrund gestanden hatte. Es soll deshalb in den folgenden Abschnitten untersucht werden, ob die renalen Störungen für die Entstehung der cerebralen Krampfanfälle verantwortlich sind, oder ob primär cerebrale Veränderungen als Ursache der Krampfmanifestationen angesehen werden dürfen. Dazu sollen die bekannten Fälle noch einmal genauer besprochen werden und

es soll der Versuch gemacht werden, aus den klinischen Befunden und den pathologischen Untersuchungen die jeweilige Ursache der Krampfanfälle herzuleiten.

KASUISTIK

A. Der 46-jährige Patient von RUITER, POMPEN und WYERS (92, 100) war wegen Atemnot, Kopfschmerzen, Durchfälle und Zuckungen in den Extremitäten erneut zur stationären Aufnahme gekommen. 12 Tage vor dem Tode traten erstmals cerebrale Krampfanfälle auf und der Patient starb im urämischen Coma. Innerhalb kurzer Zeit war der Harnstoffwert im Blut von 135 mg% auf 324 mg% angestiegen; der Blutdruck betrug präterminal 210/140 mmHg.

Bei der Sektion zeigten die Nieren starke pathologische Veränderungen; das Gehirn wurde nicht untersucht.

B. Bei dem Patienten von BETHUNE u. Mitarb. (6) hatte sich im Alter von 48 Jahren erstmals ein Grand-mal-Anfall eingestellt. Im darauf folgenden Jahr kam es zu einer passageren cerebral-ischämischen Krise mit rechtsseitigen Pyramidenzeichen, Aphasie und rechtsseitigem homonymen Gesichtsfeldausfall. Als Ursache wurde eine Thrombose der linken Carotis interna vermutet. Im EEG bestand der Verdacht auf einen Herd links parieto-occipital. Einige Zeit später ereigneten sich erneut Grand-mal-Anfälle. Im EEG war der Herd jetzt nach links fronto-temporal gewandert. Zu diesem Zeitpunkt bestand zwar eine Einschränkung der Nierenfunktion (Inulin-Clearance 45 ml) und der Urin enthielt doppelbrechende Substanzen und Eiweiß, der Harnstoff-N im Blut war jedoch im Normbereich.

C. Bei dem 41-jährigen Patienten von HASHIMOTO u. Mitarb. (53) fehlen genauere klinische Angaben. Zu entnehmen ist dem Bericht jedoch, daß die "epileptischen Anfälle" erstmals im Alter von 13 Jahren aufgetreten waren und daß von diesem Zeitpunkt an ein Rückstand in der geistigen Entwicklung erfolgte. Im Urin waren Spuren von Albumin, Lipoidgranula und Malteserkreize nachweisbar. Der Harnstoff im Blut war nicht erhöht.

D. Bei der 47-jährigen Patientin von BURDA u. WINDER (14) gingen mehrmonatige Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Atemnot den Grand-mal-Anfällen voraus. Schon zwei Jahre vorher war eine eingeschränkte Nierenfunktion festgestellt worden. Beim letzten Aufenthalt belief sich der Harnstoff-Wert auf 113 mg% und der Kreatinin-Wert auf 17,9 mg%; es bestanden mäßige Elektrolytveränderungen im Serum. Wenige Tage vor dem Tode stieg der Harnstoff-N auf 208 mg% an und die Patientin starb im Zustand der Urämie am Herz-Kreislauf-Versagen. Die Sektion ergab einen stark pathologischen Nierenbefund mit den typischen Veränderungen beim ACD; eine Untersuchung des Gehirnes konnte leider nicht vorgenommen werden.

E. Der 46-jährige Patient von GERMAIN, CAULET u. Mitarb. (17, 44) war wegen eines Krampfanfalles mit Bewußtlosigkeit in stationäre Beobachtung gekommen. Dem Anfall waren mehrtägige Kopfschmerzen, Photophobie, Müdigkeit und Appetitlosigkeit vorausgegangen. Es bot sich ein vielfältiges neurologisches Bild: Zeitweise befand sich der Patient in einem komatösen Zustand, welchem lucide Phasen folgten und in denen der Patient ansprechbar war. Die Sprache war abgehackt und bellend. Es bestand eine linksseitige spastische Hemiplegie. Es stellten sich wieder-

holt abnorme Spontanbewegungen ein, besonders an der oberen Extremität, vor allem rechts und am Kopf. Diese Bewegungen traten plötzlich auf und hatten sowohl klonischen wie auch choreiformen Charakter. Der Gang war schwankend. Es bestand kein Meningismus. Der Liquor war normal. Im EEG sah man Allgemeinveränderungen, wobei die rechte Hemisphäre stärker betroffen war: Herdzeichen und Krampfpotentiale waren nicht zu erkennen. Außerdem bestanden Zeichen einer schweren Niereninsuffizienz: Der Harnstoff-N stieg von 250 mg% auf 330 mg% präterminal an. Zwei Tage vor dem Tode sistierten die Krampfanfälle, obwohl sich der Grad der Azotämie noch weiter verschlechterte. Der Patient starb im urämischen Coma im Zustand der Hyperthermie. Die pathologische Untersuchung ergab einen ausgeprägten Befund an den Nieren; am Gehirn fielen makroskopisch ödematöse Veränderungen im Bereich der zentralen Kerne und kleine Hohlraumbildungen im Centrum ovale mit Betonung der rechten Seite auf. Mikroskopisch sah man (a) 0.2 - 0.5 mm dicke Erweichungsherde im Bereich der Capsula externa, des hinteren Armes der Capsula interna und in den Marklamellen der Thalamus; (b) einen Status cribrosus in den Markscheiden des Gyrus frontalis superior et medius, sowie im Bereich der Capsula interna und der weißen Substanz des Kleinhirnes.

F. Bei dem ersten unserer Patienten begannen die Anfälle im Alter von 48 Jahren. Sie traten ohne jegliche prodromale Erscheinungen oder Aura aus heiterem Himmel und ohne tageszeitliche Zuordnung auf. Nach einem Initialschrei verlor der Patient das Bewußtsein; es stellten sich tonisch-klonische Krämpfe an allen Extremitäten ein; der Patient biß sich auf die Zunge und näßte sich ein. Derartige Anfälle konnten mehrfach beobachtet werden. Zeitweise hatten sie fokalen Charakter mit Beginn der

Konvulsionen im linken Arm. In der postparoxysmalen Phase bestand Müdigkeit und ein Dämmerzustand. Als Nachwehen des Krampfanfalles stellten sich auch für einige Stunden Kopfschmerzen und im weiteren Verlauf der Erkrankung auch aphasische Störungen ein (Patient war Linkshänder!). Beim ersten Aufenthalt waren Zeichen einer Niereninsuffizienz mit kompensierter Retention nachweisbar gewesen. Im Laufe eines Jahres stieg der Harnstoff-N im Blut ständig an und erreichte präterminal einen Wert von 240 mg%; das Kreatinin war auf 22,3 mg% erhöht. Schließlich kam der Patient im Zustand der de-kompensierten Niereninsuffizienz unter den Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens bei Pericarditis sicca ad exitum.

Eine Sektion konnte wegen Verweigerung durch die Ehefrau nicht vorgenommen werden. Im Punktionszylinder der Niere waren die typischen Veränderungen beim ACD nachweisbar.

G. Bei dem zweiten von uns beobachteten Patienten handelte es sich um eine einmalige Anfallsserie. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 47 Jahre alt. Schon Wochen vorher fühlte er sich nicht wohl und hatte mehrmals Übelkeit und Kopfschmerzen verspürt. An dem betreffenden Tag bestand wiederum Unwohlsein. Nach dem Genuß von etwas Alkohol erfolgte plötzlich Bewußtseinsverlust und es kam zu einem generalisierten Krampfanfall. Dieser soll sich kurze Zeit später wiederholt haben. Der Patient fiel danach in einen Dämmerzustand, aus welchem er erst am folgenden Tag in der Klinik erwachte. Für den gesamten Vorfall bestand eine Erinnerungslücke. Während des stationären Aufenthaltes entwickelten sich Zeichen einer Niereninsuffizienz mit einem Anstieg des Harnstoff-N bis 66 mg% und des Kreatinins bis 4.1 mg%. Im EEG ließen

sich kein Herdbefund und keine Anfallsmuster erkennen. Die Histologie eines Nierenpunktionszylinders zeigte Veränderungen des interstitiellen Gewebes. Es wurde der Verdacht auf ein akutes Nierenversagen geäußert. Dafür gab es klinisch jedoch keinerlei Hinweise.

PATHOGENESE

I. Cerebrale Krampfanfälle bei renaler Insuffizienz

Cerebrale Krampfanfälle stellen eine schwere Komplikation sowohl beim akuten wie auch chronischen Nierenversagen dar. Sie sind Ausdruck einer Dekompensation kardiovaskulärer und metabolischer Regulationsmechanismen. Von größerer Bedeutung als die absoluten Werte der jeweiligen Stoffwechsellage ist hierbei die Schnelligkeit, mit der die Dekompensation erfolgt. So ist zu verstehen, daß einerseits beim akuten Nierenversagen mit relativ geringer Harnstoff-Retention oft sehr schwere neurologische Symptom resultieren können und andererseits bei der chronischen Niereninsuffizienz mit starker Azotämie die neurologische Symptomatik vergleichsweise gering ausgeprägt ist. Cerebrale Krampfanfälle sind bei akuter Niereninsuffizienz seltener als bei der chronischen. Im Rahmen eines sehr schweren Krankheitsbildes treten Konvulsionen bei der ersteren Form um den 8. - 11. Tag auf (125); bei letzterer oft im Zusammenhang mit Hypertonuskrisen und Überwässerungszuständen (A 24).

Nach PRILL (A 24) lassen sich sechs Anfallstypen unterscheiden:

1. Krampfstöße unter dem Bild von Petit-mal-Varianten (125)
2. Epileptische Dämmerzustände
3. Myoklonische Entladungen der Extremitätenmuskulatur

4. Hemiklonische Anfälle
5. Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle
6. Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Der Häufigkeit nach liegen primär generalisierte Krampfstörungen an erster Stelle. Halbseitenanfälle mit oder ohne Generalisierung sind seltener. Ein Wechsel des Anfallstyps im Laufe der Erkrankung kommt vor. Einzelne cerebrale Krampfanfälle sind häufiger als Anfallsreihen oder ein status epilepticus.

Die möglichen Ursachen, die bei renaler Insuffizienz anfallsauslösend oder anfallsprovozierend wirken können, sind vielfältig. Meist handelt es sich um ein Zusammenspiel von kardiovaskulären und metabolischen Faktoren, welche in der Lage sind, die Membranerregbarkeit der Nervenzellen zu erhöhen und so die Bereitschaft zu Spontanentladungen zu begünstigen (Tab.4). Ein Teil der genannten Faktoren bewirkt eine Verminderung der O_2 -Aufnahme des Gehirns und eine Abnahme des cerebralen Glucose-Verbrauchs und greift hierbei störend in den Mechanismus der "Ionenpumpen" ein. Cerebrale Gefäßveränderungen spielen dabei eine untergeordnete Rolle, da der Sauerstoff- und Glucoseverbrauch bei Urämikern mit oder ohne Durchblutungsminde- rung des Gehirns gleich stark herabgesetzt ist. Das Absinken der CO_2 -Spannung bei partiell respiratorischer kompensierter metabolischer Azidose führt zu einer Minderung der Hirndurchblutung und geht mit einer Erregbarkeitssteigerung der Nervenzellen einher. Eine Zunahme der Azidose bewirkt eine Abnahme im Glucose-Verbrauch. Zwischen Harnstoffanstieg im Serum und O_2 -Verbrauch des Gehirns besteht eine umgekehrte Korrelation. Elektrolytstörungen sollen keinen wesentlichen Einfluß auf die O_2 -Aufnahme haben. Andererseits vermag eine Hyperkaliämie und/oder eine Hypocalcämie Spontanentladungen der Nervenzellen zu begünstigen. Ähnliche Wirkung wird auch der Hyponatriämie bei Niereninsuffizienz und der Hypomagnesiämie zugeschrieben

Tabelle 4

Zusammenstellung anfallsbegünstigender
Faktoren im Rahmen nephrogener Kramp fzustände

1. Kardiovaskuläre Faktoren

- a. Hirngefäßberkrankungen (Cerebralsklerose, spezifische Gefäßberkrankungen)
- b. Hypertonie und Hypertonuskrisen
- c. Herzrhythmusstörungen
- d. Herzmuskelinfarkte

2. Metabolische Faktoren

- a. Cerebrale Überwässerung (Hirnödem)
- b. Azotämie (rascher Anstieg von Harnstoff-N und Kreatinin)
- c. Änderungen des Säure-Basen-Haushalts (partielle Kompensation einer metabolischen Azidose, Reduzierung der CO₂-Spannung)
- d. Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hypocalcämie, Hybernatriämie, Hypomagnesiämie)

3. Iatrogene Faktoren

- a. "Dysequilibriumsyndrom" bei exzessiven Wasserverschiebungen im Körper (Dialyse, Diurese)
- b. Hohe Penicillindosen

4. Individuelle Faktoren

- a. "Konstitutionelle Anfallsbereitschaft"
- b. Vorausgegangene Hirnschädigungen
- c. Zusätzliche metabolische Störungen (angeborene oder erworbene Stoffwechselerkrankungen)

(Literatur siehe A 24). Allerdings muß betont werden, daß durch Einschaltung der Blut/Hirn- bzw. Blut/Liquor-Schranke Elektrolytveränderungen im Serum nur sehr geringe Ionenverschiebungen im Liquor zur Folge haben (aktive Transportmechanismen!). Eine besondere Bedeutung kommt der Entwicklung eines Hirnödems im Zustand der Überwässerung zu. PRILL weist wiederholt darauf hin, daß Überwässerungszustände und Hypertonuskrisen mit der Manifestation von cerebralen Krampfanfällen in enger Beziehung stehen. Hat sich erst einmal ein cerebraler Krampfanfall bei einem Patienten mit renaler Insuffizienz eingestellt, so kann dieser begünstigt auf die Entwicklung weiterer Krisen wirken. Hypertonuskrisen und Überwässerungszustände sind dann nicht mehr in dem Maße erforderlich wie bei der Entstehung des ersten Anfalls. Ein Hirnödem wird pathogenetisch vielleicht dadurch wirksam, daß es sich im Centrum semiovale ausbreitet und so zu einer funktionellen Schädigung oder Blockade von frontothalamischen Bahnen führt, die zu einem unspezifischen Projektionssystem gehören, welches von der Formatio reticularis via Thalamus zur Hirnrinde zieht (JANZ (63) p. 444). Auch individuelle Faktoren, wie "konstitutionelle Anfallsbereitschaft" und erworbene bzw. angeborene Hirnschädigungen wirken anfallsbegünstigend. So können besonders bei Epileptikern geringe Schwankungen des pH-Wertes, Wasserintoxikation oder Diurese sehr rasch Krampfanfälle herbeiführen (63). Auch erscheint es bemerkenswert, daß fast alle Patienten mit cerebralen Anfällen im Rahmen renaler Insuffizienz bereits vor der ersten Manifestation Zeichen einer Hirnschädigung aufweisen, wobei vor allem vorausgegangene präurämische bzw. urämische Zustände mit zentralnervöser Beteiligung eine Rolle spielen (A 24). Bei manchen Patienten, die präfinal ihren ersten und einzigen Krampfanfall erleiden, sind möglicherweise meist nicht mehr zu verifizierende kardiale Rhythmusstörungen oder ein Herzinfarkt die Ur-

sache zu den Krampfentäuerungen (125). Das früher häufig im Rahmen der Dialysebehandlung beobachtete "Dysequilibriumsyndrom" ist durch Kenntnis der patho-physiologischen Zusammenhänge heute seltener geworden. Eine rasche Umkehr des Harnstoffgradienten vom Blutserum in Richtung des intrakraniellen Raumes, z.B. bei der kurzfristigen extrakorporalen Dialyse, hat einen osmoregulativen Wassereinstrom in den Liquor und cerebralen Extracelularraum zur Folge. Das sich so entwickelnde Hirnödem ist dann für die Entstehung von Krampfanfällen verantwortlich. Durch eine langsamere Harnstoffelimination bei Peritoneal- und Hämodialyse läßt sich dieses Risiko vermindern. Nicht unerwähnt bleiben soll schließlich, daß hohe Dosen von Penicillin bei Patienten mit Niereninsuffizienz durch einen corticalen Reizeffekt zu Konvulsionen führen können.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, lag bei fast allen Patienten mit ACD zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens cerebraler Krampfanfälle bereits eine mehr oder weniger starke Einschränkung der renalen Funktion vor.

Tabelle 5

Stadium der Niereninsuffizienz und Alter der Patienten zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von cerebralen Krampfanfällen

Pat.	Autoren	Niereninsuffizienz			Alter
		kompens.	kompens.	dekomp. Retention	
A	RUITER (92,100)			+	46
B	BETHUNE (6)	+			48
C	HASHIMOTO (53)	?			13
D	BURDA (14)			+	47
E	GERMAIN (44)			+	46
F	Fall I			+	48
G	Fall II	+			47

A. Bei dem Patienten von RUITER, POMPEN und WEYERS kam es präterminal zu einem raschen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und des Blutdruckes. Die Krampfanfälle lassen sich deshalb mit der schweren Niereninsuffizienz in Beziehung setzen.

B. Anders bei dem Patienten von BETHUNE u. Mitarb., der zwar eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwies, sich aber mit dem Harnstoff-N im Blut noch im Normbereich befand. Hier sind primär cerebrale Ursachen zu diskutieren.

C. Dies gilt auch für den Patienten von HASHIMOTO, der 28 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten von epileptischen Anfällen nur einen geringgradigen pathologischen Urinbefund darbot.

D. Bei der Patientin von BURDA u. WINDER lag wiederum eine schwere Niereninsuffizienz vor. Rascher Harnstoffanstieg, Elektrolytveränderungen, azidotische Stoffwechsellage und Hirnödem dürften hier zu Grand-mal-Anfällen geführt haben.

E. Auch bei dem Patienten von GERMAIN und CAULET wurde die urämische Intoxikation zusammen mit den morphologischen Veränderungen im Gehirn als Anfallsursache gesehen.

F. Bei unserem ersten Patienten lag zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von cerebralen Krampfanfällen eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention vor. In der Folgezeit verschlechterte sich

die Nierenfunktion progredient und die Krampfanfälle häuften sich mit steigenden Harnstoff-N-Werten und zunehmender Hypertonie. Die Annahme erscheint berechtigt, daß es sich wenigstens zu Anfang vom klinischen Aspekt her (Stadium der kompensierten Retention, nicht wesentlicher erhöhter Blutdruck, keine Zeichen einer Überwässerung) um primär cerebrale Anfälle gehandelt hat.

G. Auch bei unserem zweiten Patienten bestanden keine Zeichen einer dekompensierten Niereninsuffizienz. Wenn auch pathologisch-anatomisch der Verdacht auf ein akutes Nierenversagen geäußert wurde, vom klinischen Aspekt her konnte die Diagnose jedoch nicht bestätigt werden.

Bei den Patienten B, C, F und G handelte es sich aller Wahrscheinlichkeit nach primär nicht um cerebrale Krampfanfälle bei Azotämie und Urämie. Es bleibt deshalb zu diskutieren, ob hier primär cerebrale Manifestationen vorliegen.

II. Cerebrale Krampfanfälle bei primärer Erkrankung des ZNS

Jeder Versuch einer pathogenetischen Erklärung der cerebralen Anfälle bei M. Fabry begegnet der gleichen Schwierigkeit wie bei anderen Epilepsieformen, nämlich, daß Gehirnschädigungen verschiedenster Art beim Zustandekommen dieses Symptomes eine Rolle spielen können. "Die normale Aktivität eines Neurons hängt von seiner Fähigkeit, das Membranpotential aufrechtzuerhalten, und von einer ausgeglichenen Interaktion der exzitatorischen und inhibitorischen Phänomene auf der Stufe der Synapsen ab" (112). Störungen des intrazellulären Energiestoffwechsels, des extrazellulären Milieus, Entgleisungen der normalen synaptischen Funktion und Fehlen

von Bremsmechanismen können jedes Neuron "epileptisch" werden lassen. Die funktionelle Störung der Nervenzelle ist dann die gemeinsame Endstrecke nahezu aller Erkrankungen des ZNS, und die Epilepsie eine besondere Ausdrucksform dieses Defektes.

Beim ACD sind zahlreiche morphologische Veränderungen am Gehirn festgestellt worden und die verschiedenen neurologischen Symptome stehen vielleicht damit in Zusammenhang. Epileptische Anfälle sind hierbei eine ausgesprochene Rarität. Es erhebt sich somit die Frage nach einem kausalen Zusammenhang mit dem Stoffwechseldefekt: Ist ein von der Grundkrankheit unabhängiger zweiter Krankheitsprozeß für die Krampfanfälle verantwortlich? oder sind es die spezifischen cerebralen Veränderungen selbst, welche beim ACD eine Epilepsie auszulösen vermögen?

Wenn auch die pathologischen Untersuchungen derzeit noch nicht ausreichen, um diese Frage befriedigend zu beantworten, so kann man doch aufgrund der klinischen Befunde annehmen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit eine Zweiterkrankung als Ursache der Epilepsie nicht vorliegt.

Beim ersten der hier beschriebenen Patienten konnte ein raumfordernder Prozeß neuroradiologisch ausgeschlossen werden. Allerdings war bei dem Patienten anamnestisch ein Hirntrauma bekannt, welches er 14 Jahre vor dem ersten Anfall bei einem Autounfall erlitten hatte. Er war damals 1/2 Stunde bewußtlos gewesen. Neurologische Herdsymptome hatten sich nicht eingestellt, so daß die Annahme einer kontusionellen Hirnschädigung nicht gerechtfertigt erscheint, zumal nach geschlossenen Schädel-Hirntraumen das Auftreten cerebraler Krampfanfälle ein seltenes Ereignis darstellt. Auch der zeitliche Abstand

zwischen Schädel-Hirntrauma (wahrscheinlich Commotio) ist zu lang für die Annahme einer posttraumatischen Epilepsie. Hirngefäßerkrankungen, insbesondere die Arteriosklerose als pathogenetischer Faktor symptomatischer Krampfanfälle müssen ebenfalls berücksichtigt werden, sind aber beim ACD nicht ohne weiteres als unabhängige Zweiterkrankungen abzutrennen (s.u.).

Will man die cerebralen Anfälle im Zusammenhang mit der Lipidstoffwechselstörung beim M. Fabry sehen, so bieten sich zwei spezifische, morphologisch erfaßbare Störungen im Bereich des Gehirnes als Erklärungsmöglichkeiten an:

- a. Die Veränderungen an den cerebralen Gefäßen
- b. Die Veränderungen an den Ganglienzellen.

ad a:

Die v a s k u l ä r e n S t ö r u n g e n sind einmal Folge des spezifischen Stoffwechseldefektes, der zu Lipoidablagerungen (CTH) insbesondere in der Media der Gefäße führt, und zum anderen sind sie durch eine Arteriosklerose bedingt, welche im Rahmen der Hypertonie beim ACD gefördert wird.

Beide Prozesse vermögen das Lumen der Hirngefäße, vor allem der kleinen Arteriolen, einzuengen und auch funktionelle Gefäßstörungen hervorzurufen. Auf diese Weise können ischämische Veränderungen des Gehirns, wie Atrophie der Rinde, Erweichungsherde im Marklager und ein Status lacunaris entstehen. Die Gehirndurchblutung verhält sich jedoch auch häufig normal, wohingegen der Sauerstoffverbrauch erniedrigt ist (A 5).

Die Zusammenhänge zwischen cerebralen Zirkulationsstörungen und Epilepsie sind noch weitgehend ungeklärt. Einheitliche Vorstellungen über genauere neurophysiologische Vorgänge existieren noch nicht. Es ist aber be-

kannt, daß im Krampfanfall der Sauerstoffverbrauch des Gehirns auf ein Mehrfaches ansteigt. Krampfmanifestationen benötigen also Sauerstoff. Die Tatsache, daß im arteriosklerotischen Gehirn die O_2 -Versorgung für die normale Lebensfunktion zwar noch ausreicht, für den auf ein Mehrfaches gesteigerten Bedarf beim Krampfanfall aber meist zu gering ist, mag als eine Erklärungsmöglichkeit dienen, daß epileptische Anfälle bei Arteriosklerotikern selten sind. Klinischen Statistiken zu folgen, soll Epilepsie bei cerebraler Gefäßsklerose in 1 - 7 % (63, A 4) und bei "Apoplektikern" in 1.7 % (3) vorkommen. Treten merkliche arteriosklerotische Veränderungen bereits vor dem 50. Lebensalter ein, so sind epileptische Anfälle ein häufigeres Symptom (63). Gelegentlich sind epileptische Anfälle bei älteren Menschen Vorboten eines cerebrovaskulären Insultes. Für solche Fälle wurde der Ausdruck "vaskuläre Präkursiv-Epilepsie" geprägt (A 3, A 4). In diesen Fällen mag, trotz der lokalen Durchblutungsstörung, im übrigen eine relativ gute Sauerstoffversorgung -- wahrscheinlich durch Kollateralenbildung -- vorliegen. Die relative Benignität der Cerebralinsulte, denen epileptische Manifestationen vorausgehen, steht damit in Einklang (A 4).

Das Bild einer "vaskulären Präkursiv-Epilepsie" bot auch der Patient von BETHUNE u. Mitarb. (6), bei dem es etliche Monate vor einem leichten Schlaganfall erstmals zu einem Grand-mal-Anfall gekommen war. Daraus läßt sich schließen, daß die morphologischen und wahrscheinlich auch funktionellen Gefäßstörungen beim ACD bei der Entstehung cerebraler Krampfanfälle maßgeblich beteiligt sind.

ad b:

Die Veränderungen an den G a n g l i e n z e l l e n sind ebenfalls Folge der Lipoidstoffwechselstörung bei

M. Fabry. Die Ablagerungen in den Neuronen entstehen durch den Mangel an Ceramidtrihexosidase, der sich wegen der hohen Umsatzrate von Ceramidtrihexosid in den betroffenen Kerngebieten besonders bemerkbar macht (siehe Kap. 6.4.1.). Umstritten ist jedoch der Ausgangspunkt der abnormen Entladungen. Da es sich beim ACD vorwiegend um centrencephale Epilepsien handelt, läßt sich als Ursprungsort das retikuläre System im Bereich des Hirnstammes anführen, welches aufgrund der Lipoidablagerungen in Mitleidenschaft gezogen ist. Von der *Formatio reticularis* aus breiten sich die Erregungen auf alle Strukturen des ZNS aus und führen dadurch zu Bewußtseinsverlust und tonisch-klonischen Krämpfen. Auch das Fehlen normaler inhibitorischer Einflüsse von seiten besonderer "Suppressorzonen" (Hypothalamus, *Formatio reticularis* u.a.) kann das Entstehen von Spontanentladungen begünstigen (112). Einige andere neurometabolische Erkrankungen (Phenylketonurie, Unverricht-Lundborg-Krankheit, M. Tay-Sachs) können im Kindesalter ebenfalls mit cerebralen Krampfanfällen einhergehen. Bei diesen kindlichen Epilepsien sind pathologische Veränderungen an den Ganglienzellen des Gehirns schon meist vor der Pubertät nachweisbar. Beim Urbach-Wiethe-Syndrom sind dermatologische Veränderungen eng mit zahlreichen neurologischen Symptomen verknüpft; bei dieser erblichen Lipoidproteinose (?) wurden die beschriebenen Grand-mal-Epilepsien und psychomotorischen Anfälle allerdings mit intracraniellen Kalkablagerungen im Bereich des *Nucleus amygdalae*, *Hippocampus*, *Lobus temporalis*, *Nucleus caudatus* und *Globus pallidus* in Verbindung gebracht.

Beim ACD werden erste Zeichen des Stoffwechseldefektes zwar schon in jungen Jahren manifest, cerebrale Lipoidablagerungen treten aber wahrscheinlich erst viel später auf als bei den oben genannten Erkrankungen. Deshalb

stellen sich cerebrale Krampfanfälle -- möglicherweise nur im Zusammenhang mit anderen anfallsbegünstigenden Faktoren -- fast nur bei Erwachsenen im mittleren Lebensalter ein. Eine Ausnahme bildet der Patient von HASHIMOTO u. Mitarb. (53), der seit seinem 13. Lebensjahr an Epilepsie litt, sowie vielleicht auch der von OPITZ u. Mitarb. (88) im Rahmen genetischer Untersuchungen erwähnte Bruder eines Patienten mit ACD, der im Alter von 18 Jahren während eines epileptischen Anfalls ums Leben gekommen war.

Wenn man letzten Endes auch keine befriedigende Erklärung für die Entstehung der cerebralen Krampfanfälle geben kann, so darf man doch annehmen, daß die zahlreichen morphologischen Veränderungen im Bereich des Cerebrums und Hirnstammes diese Patienten für epileptische Anfälle besonders vulnerabel ("iktaffin") machen.

HIRNELEKTRISCHE BEFUNDE

Elektroenzephalographische Untersuchungen sind bisher nur bei wenigen Patienten mit M. Fabry veröffentlicht worden. In einigen Fällen konnte kein auffälliger Befund erhoben werden (23, 24, 39, 42, 75, 99, 135). Bei dem Patienten von HOFMANN u. HAUSER (56) zeigten sich zunächst Unregelmäßigkeiten des Kurvenbildes, das jedoch keine sicheren Allgemeinveränderungen oder Herdzeichen erkennen ließ; später stellten sich beiderseits temporal, rechtsbetonte, uncharakteristische, für einen cerebralen Gefäßprozeß sprechende Veränderungen dar (138). Ähnliche Abweichungen vom normalen EEG wurden von HOFFMANN-MARTINOT u. LEQUES auch bei einer Patientin mit ACD mitgeteilt (A 14). Bei einem Patienten von WISE, WALLACE u. JELLINEK war es vorübergehend zum Auftreten von aus-

geprägten Delta-Wellen im EEG der linken Hemisphäre gekommen; ein Befund, der mit cerebralen Durchblutungsstörungen vereinbar war. In einer früheren Ableitung waren bereits unspezifische Allgemeinveränderungen nachweisbar gewesen (135). CHRISTENSEN LOU beobachtete häufiger fokale Anzeichen im EEG als bei anderen Stoffwechselerkrankungen (A 5).

EEG-Befunde bei Patienten mit cerebralen Krampfanfällen sind bisher nur von GERMAIN (44) und von BETHUNE (6) mitgeteilt worden. Das EEG des Patienten von GERMAIN u. Mitarb. wies Allgemeinveränderungen auf mit sehr langsamen Wellen bevorzugt rechts; ein Fokus oder Krampfpotentiale stellten sich während der Ableitung nicht dar. Diese Veränderungen stehen weitgehend im Einklang mit dem hirnelektrischen Befund bei renaler Insuffizienz bzw. bei ischämischen Läsionen des Gehirns. Bei dem EEG des Patienten von BETHUNE u. Mitarb. fiel auf, daß sich ein epileptogener Fokus erst links parieto-occipital und später links fronto-temporal nachweisen ließ, der Herd also wanderte. Die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten hirnelektrischen Untersuchungen deuteten auf mittelschwere Allgemeinveränderungen des EEGs hin. Der Grundrhythmus war mit 6 - 8 c/s deutlich verlangsammt (im Sinne der Aidiorhythmie PENIN's) und bot einen mangelhaften Lidschlußeffekt sowie eine starke Zunahme der Anomalie während der Hyperventilation. Anfangs waren auch herdverdächtige Anomalien in der rechten fronto-temporalen Gegend festgestellt worden, ein Befund, der bei späteren Kontrolluntersuchungen nicht mehr nachweisbar war. Einmal waren als Zeichen eines Krampfherdes zahlreiche Spitzenpotentiale und "sharp-waves" über der linken Frontalregion registriert worden.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die EEG-Veränderungen beim ACD mit cerebralen Krampfanfällen für Durchblutungsstö-

rungen des Gehirns sprechen. In Übereinstimmung mit den Befunden bei Cerebralsklerose und Epilepsie dürfte die Tatsache sein (A 4), daß die Sauerstoffversorgung des Gehirns bei ACD zwar epileptische Anfallsmanifestationen zuläßt, aber vielfach zu gering ist, um die Ausbildung der typischen hirnelektrischen Entladungsbilder im EEG zu gestatten.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Passagere ischämische Krisen bei cerebro-vaskulärer Insuffizienz besonders im Carotis-media-Gebiet können zu anfallsweisen klonischen Zuckungen in einem Körperareal oder einer Körperhälfte führen. Sie gehen mit getrübttem oder aufgehobenem Bewußtsein einher. Diese nicht-epileptischen, asymmetrischen Gelegenheitskrämpfe bei Durchblutungsstörungen des Gehirnes ("partielle ischämische Krisen") können zu Verwechslung mit Jackson-Anfällen Anlaß geben. Sie können durch Karotisdruck auf die Gegenseite provoziert ("Karotiszeichen") und so gegen letztere differentialdiagnostisch abgegrenzt werden (A 3, A 4).

Morgagni-Adams-Stokes'sche Anfälle als Ursache passagerer cerebraler Hypoxie können im Rahmen von Herzrhythmusstörungen ebenfalls zu Krampfentäußerungen führen, die alle Charakteristika eines epileptischen Anfalles aufzuweisen vermögen ("konvulsive Synkopen"). Zwar sind beim M. Fabry EKG-Veränderungen beschrieben worden, schwerere Herzrhythmusstörungen, vor allem im Zusammenhang mit cerebralen Krampfanfällen, haben sich allerdings nie demonstrieren lassen.

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend läßt sich über die epileptischen, primär cerebralen Krampfanfälle beim Angiokeratoma corporis diffusum sagen:

1. Es handelt sich um Grand-mal-Anfälle, die gelegentlich fokal eingeleitet werden. Die Anfälle können Vorboten eines Hirninsultes sein ("vaskuläre Präkursiv-Epilepsie").
2. Die Anfälle setzen bevorzugt bei Erwachsenen im 5. Lebensjahrzehnt ein.
3. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Anfälle sind meist schon Zeichen einer renalen Störung nachweisbar.
4. Im EEG sind eindeutig pathologische Befunde nicht immer zu erkennen. Veränderungen sprechen meist für cerebrale Durchblutungsstörungen. Der Grundrhythmus ist häufig verlangsamt. Epileptogene Herde zeigen inkonstantes Verhalten.
5. Als Ursache der Anfälle lassen sich in erster Linie die für das ACD typischen cerebralen Gefäßveränderungen anführen. Aber auch die spezifischen Lipoidablagerungen in den Ganglienzellen einzelner Hirnabschnitte können zu Krampfentäußerungen Anlaß geben.

10.

Tabelle 3 Neurologische Symptome bei Patienten mit ACD

	STEINER (118)	SIBLEY (114)	NETHERTON (87)	RUITER, POMPEN WYERS (92, 100)	SCRIBA (113)	BROWN (12)	PRICE (93)	DUPERRAT (26)
Akroparästhesien	+	+		+	+	+	+	+
Schweißsekretions- störungen	+		+	+			+	+
Kopfschmerzen	+	+		+	+			
Schwindel						+		
Ohrensausen								
Sensorische Störungen		+	+	+				
Zentral bedingte motorische u./od. sensible Störungen		+	+			+		+
Cerebrale Krampf- anfälle				(+)				
Verwirrtheits- zustände				+		+		
Schlafstörungen								
Psychische Ver- änderungen	+	+			+	+		
Ataxie u. Nystagmus						+		
Sexuelle Störungen							+	
Pathologischer EEG-Befund								

(+) = neurologische Symptome bei terminaler Nieren-
insuffizienz

Ø = kein pathologischer Befund

Fortsetzung von Tabelle 3

	CALAS (15)	BASS (4)	COLLEY (19)	WALLACE (132)	STOUGHTON (119)	KARR (66)	VINEYARD (126)	LACROUX (75)	CURRY (21)	BETHUNE (6)
Akroparästhesien	+	+				+		+	+	
Schweißsekretionsstörungen						+				+
Kopfschmerzen	+	+	+					+	+	+
Schwindel	+	+			+		+			+
Ohrensausen	+				+					+
Sensorische Störungen		+			+				+	+
Zentral bedingte motorische u./od. sensible Störungen		+	+						+	+
Cerebrale Krampfanfälle										+
Verwirrheitszustände					+		+		+	
Schlafstörungen										
Psychische Veränderungen		+		+						+
Ataxie u. Nystagmus		+			+					+
Sexuelle Störungen		+								
Pathologischer EEG-Befund							0			+

Fortsetzung von Tabelle 3

	VAN ROEY (99)	HOFMANN (56)	WISE (135)					HASHIMOTO (53)	HOFFMANN-M. (A14)
Akroparästhesien	+	+	+	+	+	+		+	
Schweißsekre- tions- störungen		+							
Kopfschmerzen	+								
Schwindel	+			+					
Ohrensausen	+								
Sensorische Störungen			+						
Zentral bedingte motorische u./od. sensible Störungen			+				+		+
Cerebrale Krampf- anfälle								+	
Verwirrtheits- zustände			+						
Schlafstörungen									
Psychische Ver- änderungen	+	+			+	+	+	+	
Ataxie u. Nystagmus		+	+	+					
Sexuelle Störungen									
Pathologischer EEG-Befund	+	+	+						+

Fortsetzung von Tabelle 3

	VON GEMMINGEN (43)						FROST (39)		RESKE- NIELSEN (A27)	
Akroparästhesien	+	+	+	+	+	+	+	+		
Schweißsekretions- störungen	+	+	+		+		+			
Kopfschmerzen	+	+				+		+		
Schwindel										
Ohrensausen		+		+						
Sensorische Störungen								+		
Zentral bedingte motorische u./od. sensible Störungen							+		+	
Cerebrale Krampf- anfälle									+	?
Verwirrtheits- zustände				+				+		
Schlafstörungen	+									
Psychische Ver- änderungen								+		+
Ataxie u. Nystagmus										
Sexuelle Störungen										
Pathologischer EEG-Befund							Ø	Ø		

Fortsetzung von Tabelle 3

	GARCIN (42)	BURDA (14)	GERMAIN (44)	CAULET (17)	VOGELBERG (127)	DILRENZO (24)	WEINCEIST (A25)	FALL I	FALL II
Akroparästhesien	+	+		+	+				
Schweißsekretionsstörungen				+	+				
Kopfschmerzen			(+)	+					+
Schwindel	+			+					
Ohrensausen	+								
Sensorische Störungen	+								
Zentral bedingte motorische u./od. sensible Störungen	+		+			+	+	+	
Cerebrale Krampfanfälle		(+)	(+)					+	+
Verwirrtheitszustände			(+)				+	(+)	
Schlafstörungen								+	
Psychische Veränderungen			(+)	+	+			+	
Ataxie u. Nystagmus			+			+	+		
Sexuelle Störungen					+			+	
Pathologischer EEG-Befund	Ø		+			Ø		+	Ø

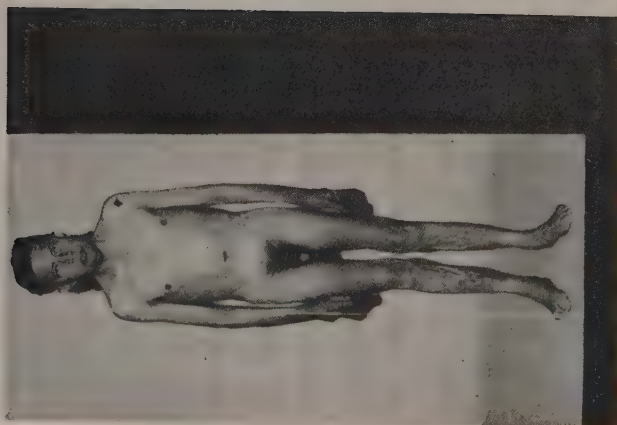


Abb. 4 Angiokeratoma corporis diffusum
bei 48-jährigem Patienten (Fall I).
Klinisches Bild. Übersicht.



Abb. 5 Selber Patient wie in Abb. 4.
Klinisches Bild. Nahaufnahme.

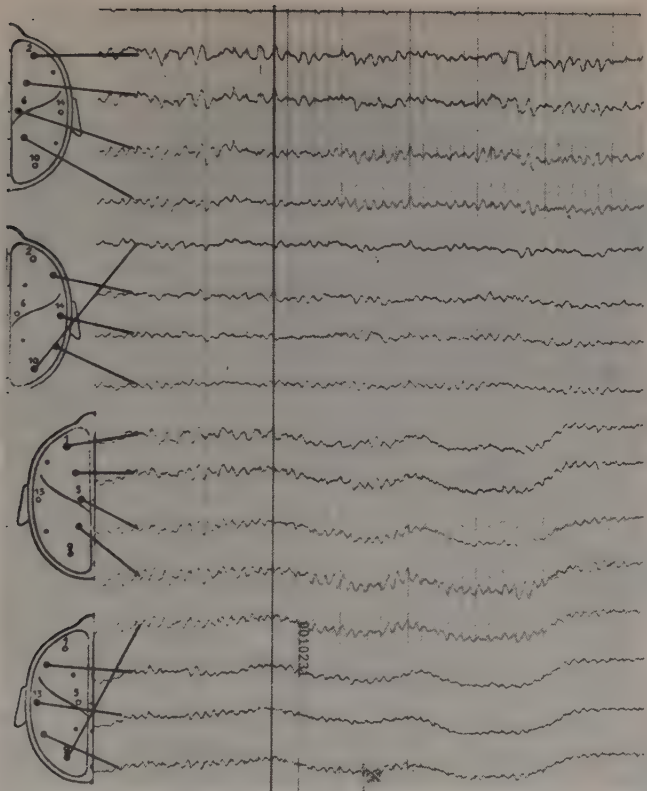


Abb. 6 EEG bei Angiokeratoma corporis diffusum.
48-jähriger Patient (Fall I). Am 2.2.67.
Auf 7 c/s verlangsamter Grundrhythmus
ohne Lidschlußeffekt.

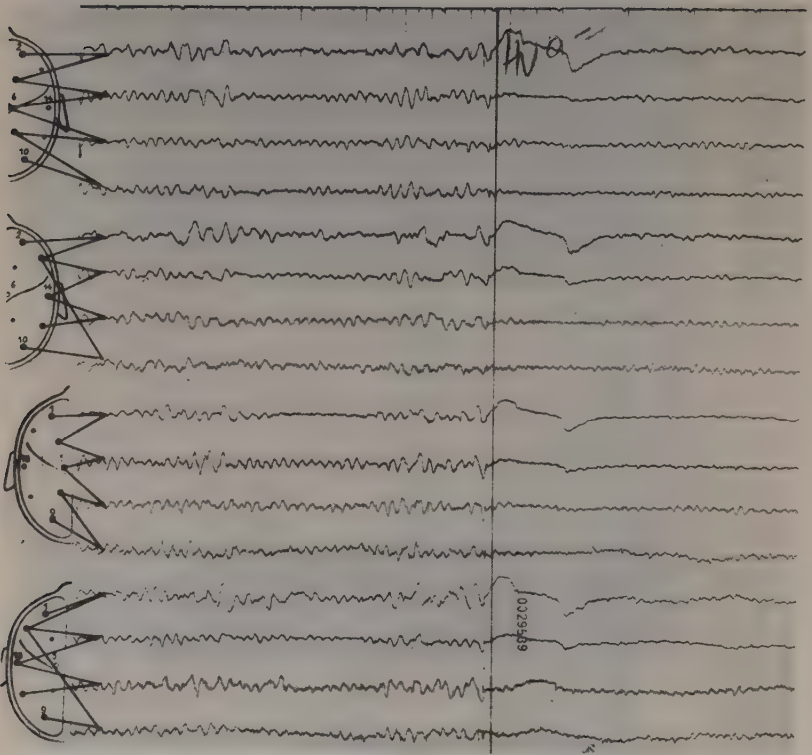


Abb. 7 EEG am 20.6.67. Selber Patient.
Nach wie vor auf 7 c/s verlangsamter Grund-
rhythmus, jetzt mit bilateral synchronen
Serien höhergespannter um 5 - 6 c/s-Wellen.
Fehlender Lidschlußeffekt.

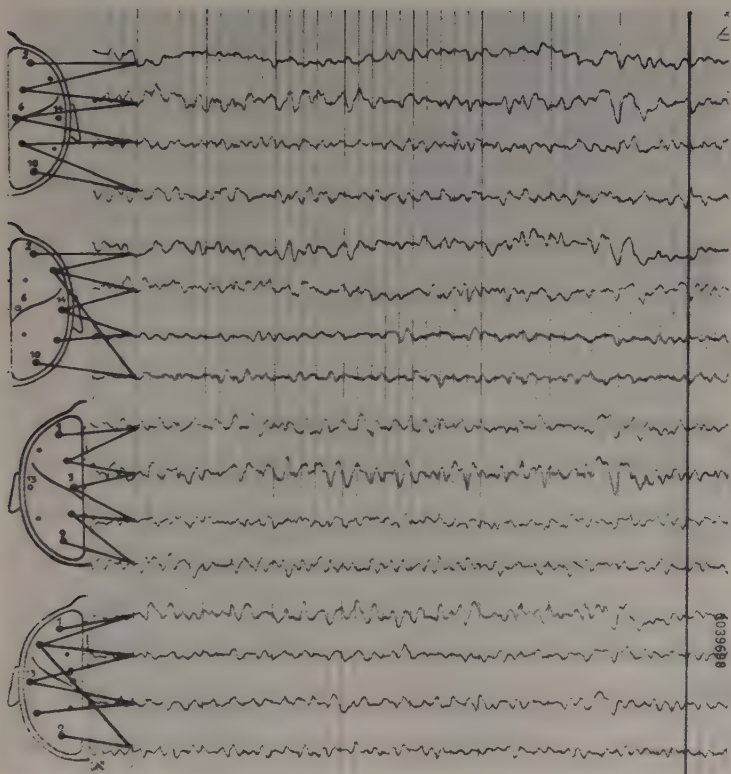


Abb. 8 EEG am 3.10.67. Selber Patient.
 Das Kurvenbild wird jetzt von einer un-
 regelmäßigen um 5 c/s-Tätigkeit beherrscht.
 Fehlender Lidschlußeffekt. Vereinzelt höher-
 gespannte bilateral synchrone 3 c/s-Gruppen
 mit Maximum bifrontal.

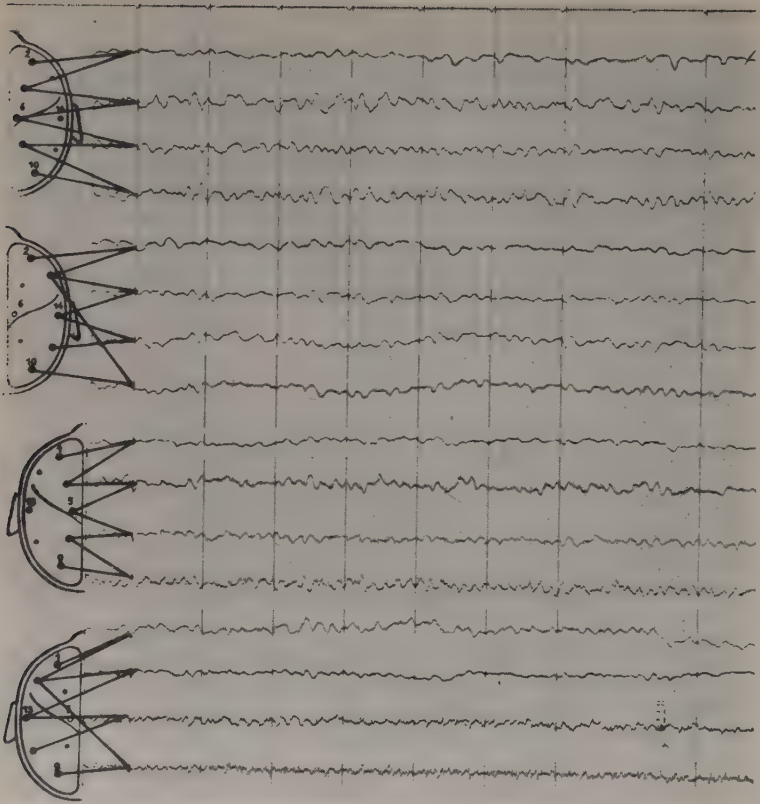


Abb. 9 EEG am 21.11.67. Selber Patient.
Auf 5 - 6 c/s verlangsamter Grundrhythmus
und diffuse, höhere 3 - 4 c/s bei nach
wie vor fehlendem Lidschlußeffekt.

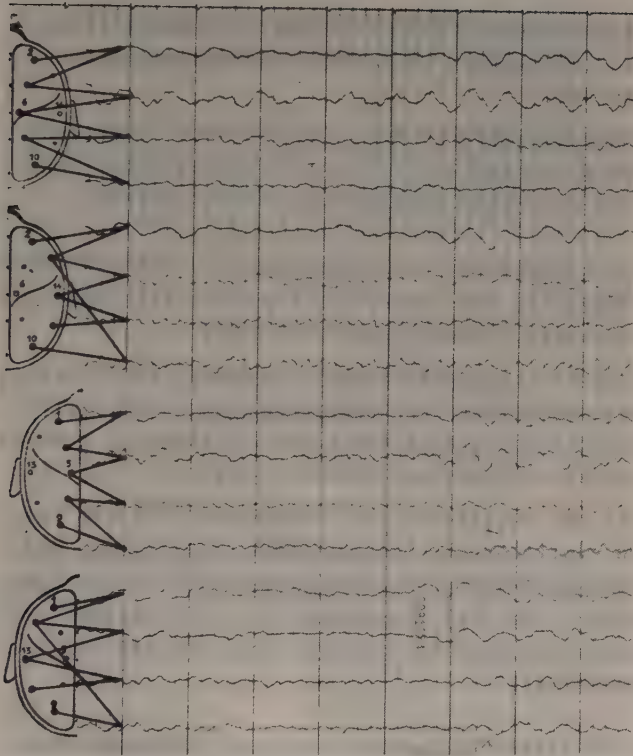


Abb. 10 EEG am 28.11.67. Selber Patient.

Nach wie vor stark verlangsamte Grund-
tätigkeit mit bilateral synchronen Delta-
Gruppen (Delta-Parenrhythmie). Fehlender
Lidschlußeffekt.

11. ZUSAMMENFASSUNG

(a) Es wurde über zwei Patienten mit Angiokeratoma corporis diffusum (ACD) berichtet, bei denen es im Laufe der Erkrankung zu cerebralen Krampfanfällen gekommen war.

(b) Außerdem waren an Hand der Literatur fünf weitere Fälle von ACD ermittelt worden, bei denen sich ebenfalls derartige Anfälle eingestellt hatten.

Die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Pathogenese der cerebralen Krampfanfälle beim ACD zu untersuchen. Danach ergab sich, daß

(a) drei der insgesamt sieben Patienten ihre Anfälle erstmals im Zustand der dekompensierten chronischen Niereninsuffizienz erlitten hatten (cerebrale Krampfanfälle bei Azotämie und Urämie), und daß

(b) bei den restlichen vier Patienten (1.) die für das ACD typischen cerebralen Gefäßveränderungen und (2.) die spezifischen Lipoidablagerungen in den Ganglienzellen einzelner Hirnabschnitte als Ursachen der Krampfentäußerungen zu erachten sind (primär cerebrale Krampfanfälle).

Bei allen sieben Patienten waren zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Anfälle morphologisch und/oder klinisch erfaßbare Störungen der Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades nachweisbar.

Es handelt sich bei den primär cerebralen Krampfanfällen um Grand-mal-Epilepsien, die gelegentlich fokal eingeleitet werden. Die Anfälle können Vorboten eines Hirninsultes sein ("vaskuläre Präkursiv-Epilepsie"). Die Anfälle setzen bevorzugt bei Erwachsenen im 5. Lebensjahrzehnt ein.

Im EEG sind eindeutig pathologische Befunde nicht immer zu erkennen. Veränderungen sprechen meist für cerebrale Durchblutungsstörungen. Der Grundrhythmus ist häufig verlangsamt. Epileptogene Herde zeigen inkonstantes Verhalten.

Es wurden die häufigsten neurologischen Symptome beim ACD tabellarisch aufgeführt. Die Untersuchungen zeigten, daß über ein Drittel der Patienten mit ACD neurologische Störungen aufweist. Möglichkeiten der Pathogenese der neurologischen Symptome wurden diskutiert.

12. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, W.: A case of "angio-keratoma". Brit. J. Derm. 10, 113 - 117 (1898).
2. APPENZELLER, O.: The vegetative nervous system. In: VINKEN, P.J., G.W. BRUYN (Hrsg.): Handbook of Clinical Neurology. Volume 1. S. 456. Amsterdam 1969.
3. BAROLIN, G.S., E. Scherzer: Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. Wien. Z. Nervenheilk. 10, 35 (1962).
4. BASS, B.H.: Angiokeratoma corporis diffusum. Brit. med. J. 1958 I, 1418.
5. BERNSMETTER, A.: Differentialdiagnose der Zirkulationsstörungen des Gehirns, der Meningen und des Rückenmarks. In: BODECHTEL, G. (Hrsg.): Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. S. 294 - 297. Stuttgart 1963.
6. BETHUNE, J.E., F.L. LANDRIGAN, C.D. CHIPMAN: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in two brothers. New Engl. J. Med. 264, 1280 - 1285 (1961).
7. BISCHOFF, A., U. FIERZ, F. REGLI, J. ULRICH: Peripher-neurologische Störungen bei der Fabry'schen Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum universale). Klinisch-elektronenmikroskopische Befunde bei einem Fall. Klin. Wschr. 46, 666 - 671 (1968).
8. BISCHOFF, A.: Diabetische Neuropathie. Pathologische Anatomie, Pathophysiologie und Pathogenese auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 93, 237 - 241 (1968).

9. BISCHOFF, A.: Fabry's Disease in the Peripheral Nervous System. In: BABEL, J., A. BISCHOFF, H. SPOENDLIN (Hrsg.): Ultrastructure of the Peripheral Nervous System and Sense Organs. Atlas of Normal and Pathological Anatomy. S. 140 - 145. Stuttgart 1970.
10. BRADY, R.O., E.G. ANDREW, R.M. BRADLEY, E. MARTENSON, A.L. WARSHAW, L. LASTER: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidtrihexosidase deficiency. New Engl. J. Med. 276, 1163 - 1167 (1967).
11. BRAVERMAN, J.M.: Skin Signs of Systemic Disease. S. 299 - 301. W.B. Saunders Company, 1970.
12. BROWN, A., J. MILNE: Diffuse angiokeratoma: report of two cases with diffuse skin changes, one with neurological symptoms and splenomegaly. Glasg. med. J. 33, 361 - 368 (1952).
13. BÜRGI, S.: Das vegetative Nervensystem. 1. Allgemeine Organisation. Praxis aurea - Taschenbuch. 1. Band. Boehringer Ingelheim 1969.
14. BURDA, C.D., P.R. WINDER: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in female subjects. Amer. J. Med. 42, 293 - 301 (1967).
15. CALAS, E., MAFARD, MATHURIN: A propos d'un cas d'angiokératose de Fabry. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 64, 682 - 684 (1957).
16. CARTER, H.W., D. CLARK: Unpublished data. Cited after RAHMAN and LINDENBERG (1963) ref. 5.
17. CAULET, T., P. GERMAIN, J.J. ADNET, C. HOPFNER, M. PLUOT: Deux cas familiaux de maladie de Fabry. Etude structurale et ultrastructurale. Ann. Anat. path. 12, 49 - 70 (1967).

18. CHRISTENSEN - LOU, H.O.: An biochemical investigation of angiokeratoma corporis diffusum. Acta path. microbiol. scand. 68, 332 - 342 (1966).
19. COLLEY, J.R., D.L. MILLER, M.S.R. HUT, H.S. WALLACE, H.E. WARDENER: The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. Brit. med. J. 1958 I, 1266 - 1268.
20. CUNNINGHAM, R.S., L.N. KRAUEL: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Report of a case with symptomatic improvement on Meniadone. Northw. Med. (Seattle) 56, 170 - 171 (1957).
21. CURRY, H.B., T.L. FLEISCHER, F. HOWARD: Angiokeratoma corporis diffusum. A case report. J. Amer. med. Ass. 175, 864 - 368 (1961).
22. DANEHOWER, C.C., D.G. MOYER: Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. 94, 628 - 631 (1966).
23. DEMPSEY, H., M.W. HARTLEY, J. CARROLL, J. BALINT, R.E. MILLER, W.B. FROMMEYER: Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum). Ann. intern. Med. 63, 1059 - 1068 (1965).
24. DILORENZO, P.A., J. KLEINFELD, W. TELLMAN, L. NAY: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). Acta dermat.-venereol. 49, 319 - 325 (1969).
25. DUBACH, U.C., F. GLOOR: Fabry-Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum universale) Phosphatidspeicherkrankheit bei zwei Familien. Dtsch. med. Wschr. 91, 241 - 245 (1966).

26. DUPERRAT, B., G. PLUVINAGE, GUILAINE: Angiokératose diffuse de Fabry avec hémiplégie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 72, 748 - 751 (1956).
27. DUPERRAT, B.: L'angiokératome diffuse de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum). Presse méd. 67, 1814 - 1816 (1959).
28. DUPERRAT, B., LETURQUE: Un enfant avec acroparaestésies. Bull. Soc. franç. Dermn. Syph. 67, 875 - 878 (1960).
29. DUVERNE, J., R. BONNAYME, H. VOLLE: Angiokératose de Fabry. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 66, 181 - 184 (1959).
30. ERBSLÖH, F.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Krankheiten und abnormen Pigmentationen der Haut. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Band XIII 2/b p. 1810 - 1830.
31. FABRY, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch. Derm. Syph. (Berl.) 43, 187 - 200 (1898).
32. FABRY, J.: Über einen Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken Oberschenkel. Derm. Z. 22, 1 - 4 (1915).
33. FABRY, J.: Zur Klinik und Ätiologie des Angiokeratoma. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 123, 294 - 307 (1916).
34. FALCK, J.: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit vasorenalem Symptomenkomplex. Samml. selt. klin. Fälle 9, 20 - 31 (1955).
35. FALCK, J., A. WEICKSEL: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit vasorenalem Symptomenkomplex. Samml. selt. klin. Fälle 13, 20 - 28 (1957).

36. FESSAS, P., M.M. WINTROBE, G.E. CARTWRIGHT: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). First American report of a rare disorder. Arch. intern. Med. 95, 469 - 481 (1955).
37. FIERZ, U., A. BISCHOFF: Angiokeratoma corporis diffusum. Dermatologica (Basel) 137, 277 - 280 (1968).
38. FINLEY, K.H.: Angio-architecture of the hypothalamus and its peculiarities. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 20, 286 - 309 (1940).
39. FROST, P., G.L. SPAETH, J. TANAKA: Fabry's disease: glycolipid lipidosis. Arch. intern. Med. 117, 446 - 446 (1966).
40. FROST, P., J. TANAKA, G.L. SPAETH: Fabry's disease --- glycolipid lipidosis. Histochemical and electron microscopic studies of two cases. Amer. J. Med. 40, 618 - 627 (1966).
- 40 a. FUHS: Naevus angiokeratosus. Derm. Wschr. 89, 1815 (1929).
41. FUNCK-BRENTANO, J.L., J. DORMONT, J.Ph. MERY, H. DE MONTERA, M. MOREIRA: Les lésions rénales de l'angiokératose de Fabry. J. Urol. Néphrol. 70, 826 - 831 (1964).
42. GARCIN, R., J. HEWITT, S. GODLEWSKI, P. LANDOT, H. DE MONTERA, J. EMILE: Les aspects neurologiques de l'angiokératose de Fabry. A propos de deux cas. Presse méd. 75, 435 - 440 (1967).
43. GEMMINGEN, G. v., R.R. KIERLAND, J.M. OPITZ: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). Arch. Derm. 91, 206 - 218 (1965).

44. GERMAIN, P., T. CAULET, P. GIRARD, J.C. ETIENNE, J.J. ADNET, C.L. HOPFNER: Angiokératose de Fabry familiale avec retentissement vasculaire et polyviscéral. Etude anatomoclinique de deux cas. Soc. méd. Hôp. Paris 118, 299 - 312 (1967).
45. GOLDMAN, L., D.F. RICHFIELD: Acquired Angioma. Acta derm.-venereol. 46, 177 - 185 (1966).
46. GRACE, E.V.: Diffuse angiokeratosis (Fabry's disease). Amer. J. Ophthalm. 62, 139 - 145 (1966).
47. GROOT, W.P. DE: Thesaurismosis hereditaria Ruiter-Pompen-Wyers (Angiokeratoma corporis diffusum Fabry). Thesis. Amsterdam 1961.
48. GROOT, W.P. DE: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry (Thesaurismosis hereditaria Ruiter-Pompen-Wyers). Dermatologica (Basel) 128, 321 - 349 (1964).
49. GROOT, W.P. DE: Genetic aspects of the thesaurismosis lipoidica hereditaria Ruiter-Pompen-Wyers (angiokeratoma corporis diffusum Fabry). Dermatologica (Basel) 129, 281 - 282 (1964).
50. GROOT, W.P. DE: Angiokeratoma Corporis Diffusum Fabry. XIII. Congressus Internationalis Dermatologiae - München 1967.
51. GROOT, W.P. DE: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Dermatologica (Basel) 136, 432 - 433 (1968).
52. HAMBURGER, J., J. DORMONT, H. DE MONTERA, N. HINGLAIS: Sur une singulière malformation familiale de l'épithélium rénal. Schweiz. med. Wschr. 94, 871 - 876 (1964).

53. HASHIMOTO, K., B.G. GROSS, W.F. LEVER: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Histochemical and electron microscopic studies of the skin. J. invest. Derm. 44, 119 - 128 (1965).
54. HENRY, E.W., C.R. RALLY: The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). Canad. med. Ass. J. 89, 206 (1963).
- 54 a. HIRSCHMANN, J.: Akroparästhesien. Med. Welt 21, 718 - 723 (1970).
55. HODGSON-JONES, I.S.: Angiokeratoma corporis diffusum. Proc. Roy. Soc. Med. 57, 105 - 106 (1964).
56. HOFMAN, A.W. HAUSER: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry) mit cerebralen Manifestationen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 183, 351 - 362 (1962).
57. HORNBOSTEL, H., W. SPIER, H. KOCH, K. SCRIBA: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung auf dem Boden einer Thesaurismose. Hautarzt 1, 183 - 184 (1950).
58. HORNBOSTEL, H., W. SPIER, H. KÖCH: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry) mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung. Ärztl. Wschr. 6, 49 - 55 (1951).
59. HORNBOSTEL, H.: Das Angiokeratoma corporis diffusum universale mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als neuartige Thesaurismoseform. Helv. med. Acta 19, 388 - 396 (1952).
60. HORNBOSTEL, H., K. SCRIBA: Zur Diagnostik des Angiokeratoma Fabry mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Phosphatidspeicherkrankheit durch Probeexcision der Haut. Klin. Wschr. 31, 68 - 69 (1953).

IMPERIAL, R., E.B. HELWIG: Angiokeratoma: A clinicopathological study. A.M.A. Arch. Derm. 95, 166 (1967).

JACOB, W., W. GAHLEN, H. DIEKMANN: Zur Differentialdiagnose des Angiokeratoma Fabry und der Periarteriitis nodosa. Ärztl. Wschr. 8, 551 - 554 (1953).

JANZ, D.: Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. G. Thieme Verlag Stuttgart, 1969.

JENSEN, E.: On the pathology of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Acta path. microbiol. scand. 68, 313 - 331 (1966).

KAHLKE, W.: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). In: SCHETTLER, G. (Hrsg.): Lipids and lipidosis. S. 332 - 351. Berlin-Heidelberg-New York 1967.

KARR jr., W.J.: Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum universale). An unusual syndrom with multi-system involvement and unique skin manifestations. Amer. J. Med. 27, 829 - 835 (1959).

KENDALL, R.F., R.C. DAVIDSON, J. PFAFF: Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. 86, 328 - 331 (1962).

KOCH, H.: Augenveränderungen beim Angiokeratoma universale Fabry. Zitiert in: Zentr. Haut- u. Geschlechts-Krankh. 76, 390 (1951).

KOCHS: Angiokeratoma corporis diffusum. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 76, 422 (1951).

KORTING, G.W., R. DENK: Über die klinischen Unterschiede zwischen Fabry-Krankheit und M. Osler. Med. Welt 1966, S. 851 - 855, Heft 16.

70. KORTING, G.W.: Therapie der Hautkrankheiten. Stuttgart - New York 1967.
71. KORTING, G.W.: Haut und Auge. Eine Korrelationsdermat. d. Periorbitalregion. Stuttgart 1969.
72. KREMER, G.J., R. DENK: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Lipoidchemische Untersuchungen des Harnsediments. Klin. Wschr. 46, 24 - 26 (1968).
73. KUSKE, H., P. BAUMGARTNER: Demonstration. Dermatologica (Basel) 124, 298, 299, 313 (1962).
74. KUSKE, H.: Haut und innere Krankheiten. Symposium der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. S. 14. Schwabe & Co.-Verlag. 4. März 1967 in Basel.
75. LACROUX, R., J. LARIBAUD: Angiokératome diffus (angiokeratoma corporis diffusum) de Fabry. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 67, 474 - 478 (1960).
76. LAPIERRE, S.: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). (Syndrome cardio-vaso-rénal de Ruiter-Pompen). Dermatologica (Basel) 115, 572 - 578 (1957).
77. LAPIERRE, S.: Angiokeratoma corporis diffusum (syndrome cardio-vaso-rénal de Ruiter-Pompen). Arch. belges Derm. 14, 114 - 115 (1958).
78. LEDER, A.A., W.C. BOSWORTH: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) with mitral stenosis. Amer. J. Med. 38, 814 - 819 (1965).
79. LENZ, W.: Medizinische Genetik. S. 92, 99, 100, 174, 264. Stuttgart 1970.

- 79 a. LOCKWOOD, J.H.: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. A.M.A. Arch. Derm. 79, 125 - 126 (1959).
- 79 b. MAPES, C.A., R.L. ANDERSON, C.C. SWEeley: Enzyme Replacement in Fabry's Disease, an Inborn Error of Metabolism. Science 169, 987 - 989 (1970).
80. MARTENSTEIN, H.: Angiokeratoma corporis diffusum bei einem 20 Jahre alten Mann. Derm. Wschr. 103, 1477 (1936).
81. MOREL-MAROGER, G., P. GANTER, R. ARDAILLOU, G. CATHELI-NAU, G. RICHT: Etude histochemique d'une thésaurismose lipidique avec atteinte rénale, cutanée et neurologique. Ses rapports avec l'angiokératose de Fabry et la cyto-dystrophie rénale familiale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 117, 49 - 57 (1966).
82. MOREL-MAROGER, G., P. GANTER, D. VERGER: Etude histo- chimique d'une thésaurismose lipidique à localisation rénale. Angiokératose de Fabry? Arch. Anat. path. 14, 24 - 27 (1966).
83. MÜLLER, H.: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry, Addi- sonismus, Elephantiasis (rechtes Bein). Derm. Wschr. 154, 12 (1968).
84. MULLEM, P.J. VAN, M. RUITER: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Haut bei Angiokeratoma corporis diffu- sum (Thesaurismosis lipoidica Ruiter-Pompen-Wyers, Sphin- golipidosis Sweeley-Klionsky usw.). Arch. klin. exp. Derm. 226, 453 - 463 (1966).
85. MULLEM, P.J. VAN, M. RUITER: Histochemische Untersuchun- gen anlässlich der Lipoidspeicherung bei der sogenannten Fabry'schen Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum). Arch. klin. exp. Derm. 232, 148 - 167 (1968).

86. McNARY, W., L.M. LÖWENSTEIN: A morphological study of the renal lesions in angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease). J. Urol. (Baltimore) 93, 641 - 648 (1965).
87. NETHERTON, E.W.: A case for diagnosis (demonstration). Arch. Derm. Syph. (Chic.) 29, 965 - 966 (1934).
88. OPITZ, J.M., F.C. STILES, D. WISE, R.R. RACE, R. SANGER, V. GEMMINGEN, R. KIERLAND, E.G. CRESS, W.P. DE GROOT: The genetics of angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) and its linkage relations with Xg locus. Amer. J. hum. Genet. 17, 325 - 342 (1965).
89. PARKINSON, J.E., A. SUNSHINE: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Presenting as suspected myocardial infarction and pulmonary infarcts. Amer. J. Med. 31, 951 (1961).
90. PITTELKOW, R.B., R.R. KIERLAND, H. MONTGOMERY: Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. 72, 556 - 561 (1955).
91. PITTELKOW, R.B., R.R. KIERLAND, H. MONTGOMERY, R.W. SCHMIDT: Polariscopic and histochemical studies in angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. 76, 59 - 63 (1957).
92. POMPEN, A.W.M., M. RUITER, H.J.G. WYERS: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. Acta med. scand. 128, 234 - 255 (1947).
93. PRICE, J.H.: Angiokeratoma corporis diffusum. Brit. J. Derm. Syph. 67, 105 - 109 (1955).

94. RAE, A.J., J.C. LEE, J. HOPPER jr.: Clinical and electron microscopic studies of a case of glycolipid lipidosis (Fabry's disease). J. clin. Path. 20, 21 - 27 (1967).
95. RAHMAN, A.N., R.A. SIMEONE, D.B. HACKEL, P.W. HALL, E.Z. HIRSCH, J.W. HARRIS: Angiokeratoma corporis diffusum (Hereditary dystopic lipidosis). Trans. Ass. Amer. Phycns. 74, 366 - 375 (1961).
96. RAHMAN, A.N.: The pathological basis of neurophysiological dysfunctions in hereditary dystopic lipidosis (Angiokeratoma corporis diffusum universale). Clin. Res. 10, 393 (1962).
97. RAHMAN, A.N., L. LINDENBERG: The neuropathology of hereditary dystopic lipidosis. Arch. Neurol. (N.Y.) 9, 373 - 385 (1963).
98. RAHMAN, A.N.: The ocular manifestations of hereditary dystopic lipidosis (Angiokeratoma corporis diffusum universale). Arch. Ophthal. 69, 708 - 716 (1963).
- 98 a. ROBBA, G.: Über einen Fall von Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Dermat. Wschr. 105, 932 (1937).
99. ROEY, A. VAN, W. WELLENS: Angiokeratoma corporis diffusum van Fabry. Arch. Belges Derm. Syph. 17, 325 - 327 (1961).
100. RUITER, M., A.W.M. POMPEN: Angiokeratoma corporis diffusum universale mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex bei drei Brüdern. Arch. Dermat. Syph. (Berl.) 179, 165 - 172 (1939).

101. RUITER, M., A.W.M. POMPEN, H.J.G. WYERS: Über interne und pathologisch-anatomische Befunde bei Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Dermatologica (Basel) 94, 1 - 12 (1947).
102. RUITER, M.: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry als Symptom einer Phosphatidspeicherungs Krankheit. Hautarzt 3, 557 - 559 (1952).
103. RUITER, M.: Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. Syph. (Cnec.) 68, 21 - 27 (1953).
104. RUITER, M.: Histological investigations of the skin in angiokeratoma corporis diffusum in particular with regard to the associated disturbance of phosphatid metabolism. Dermatologica (Basel) 109, 273 - 286 (1954).
105. RUITER, M.: Angiokeratoma corporis diffusum: einige weitere Beobachtungen. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 206, 205 - 209 (1957).
106. RUITER, M.: Angiokeratoma corporis diffusum: einige weitere Beobachtungen. Dtsch. Derm. Ges. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 97, 126 (1957).
107. RUITER, M.: Some further observations on angiokeratoma corporis diffusum. Brit. J. Derm. 69, 137 - 144 (1957).
108. RUITER, M.: Das Angiokeratoma corporis diffusum-Syndrom und seine Hauterscheinungen. Übersicht und eigene Erfahrungen der letzten zehn Jahre. Hautarzt 9, 15 - 19 (1958).
109. SAGEBIEL, R.W., F. PARKER: Cutaneous Lesions of Fabry's Disease. Glycolipid Lipidosis. J. Invest. Derm. 50, 208 - 213 (1968).

110. SCHETTLER, G. (Hrsg.): Lipids and lipidoses. Berlin-Heidelberg-New York 1967.
111. SCHLIACK, H., R. SCHIFFTER: Umschriebene Störungen der Schweißsekretion als diagnostisches Kriterium. Med. Welt 22, 1421 - 1425 (1971).
112. SCOLLO-LAVIZZARI, G.: Epilepsien. In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. S. 917 - 919. Stuttgart 1970.
113. SCRIBA, K.: Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vaso-renalem Symptomenkomplex. Verh. dtsch. path. Ges. 34, 221 - 226 (1951).
114. SIBLEY, W.K.: Case for diagnosis (demonstration). Brit. J. Derm. 30, 109 - 112 (1918).
115. SIGUIER, F., B. DUPERRAT, C. BETOURNE, H. HANAUT: Angio-kératose de Fabry, expression cutanée d'une maladie générale, nouvellement individualisée. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 72, 291 - 300 (1956).
116. SPAETH, L., P. FROST: Fabry's disease. Its ocular manifestations. Arch. Ophthal. 74, 760 - 769 (1965).
117. STEIN, G., K.H. WOEBER, S. SCHÖNBAUM: Zur Klinik kavernöser Hämangiome an Haut und inneren Organen. Arch. klin. exp. Derm. 48, 177 (1964).
118. STEINER, L., H. VÖRNER: Angiomatosis miliaris. "Eine idiopathische Gefäßerkrankung." Dtsch. Arch. klin. Med. 96, 105 - 116 (1909).
119. STOUGHTON, R.B., W.E. CLENDENNING: Angiokeratome corporis diffusum (Fabry). Arch. Derm. 79, 601 - 602 (1959).

120. STÜMPKE, G.: Ein Fall von Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 121, 291 - 295 (1916).
121. SWEELEY, C.C., B. KLIONSKY: Fabry's disease. Classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. J. biol. Chem. 238, 3148 - 3150 (1963).
122. TAGUCHI, Y.: Über den ersten Fall von Angiokeratoma corporis diffusum in Japan. Derm. Wschr. 107, 1281 - 1284 (1938).
123. TANAKA, Y., H. FROST, G.L. SPAETH: Figures myeliniques dans les cellules spumeuses de la maladie de Fabry. Nouv. Rev. franç. Hémat. 5, 425 - 430 (1965).
124. TUMA, J., K. HALACKA: Angiokeratoma corporis diffusum. Ref. in Zbl. Derm. 62, 214 (1939). Sowie in: Vojen. zdrav. Listy 14, 379 (1938).
125. TYLER, H.R.: Neurologic Disorder in Renal Failure. Amer. J. Med. 44, 734 - 748 (1968).
126. VINEYARD, W.R., E.J. KAMIN: Angiokeratoma corporis diffusum. Arch. Derm. 82, 817 - 819 (1960).
127. VOGELBERG, K.H., H.G. SOBACH, F.A. GRIES: Lipoidchemische Untersuchungen beim Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Syndrom). Klin. Wschr. 47, 916 - 919 (1969).
128. VOGELBERG, K.H., H.G. SOLBACH, F.A. GRIES: Lipoidchemische Untersuchungen beim Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Syndrom) und ihre diagnostische Bedeutung. Verhandl. d. deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 75. Kongress, 1969, Verlag von J.F. Bergmann, Mün. 1969, Seite 906, 914.

29. VOLAVSEK: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry); Demonstration. Derm. Wschr. 111, 800 (1940).
30. VORSTER, K.: Fabry-Syndrom. Münch. med. Wschr. 106, 1402 - 1405 (1964).
31. WACHTEL, H.L., J.R. MATTEI: Angiokeratoma corporis diffusum universale. Arch. intern. Med. 114, 805 - 811 (1964).
32. WALLACE, H.J.: Angiokeratoma corporis diffusum. Brit. J. Derm. 70, 354 - 360 (1958).
33. WALLACE, R.D., W.J. COOPER: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Amer. J. Med. 39, 656 - 661 (1965).
34. WEICKSEL, J.: Angiomatosis bzw. Angiokeratosis universalis (eine sehr seltene Haut- und Gefäßerkrankung). Dtsch. med. Wschr. 51, 898 - 900 (1925).
- 34 a. WHALEN, E.R., S. HUANG, E. PESCHEL, H.D. McINTOSH: Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. Amer. J. Med. 31, 171 - 186 (1961).
35. WISE, D., H.J. WALLACE, E.H. JELLINEK: Angiokeratoma corporis diffusum. Quart. J. Med. 31, 177 - 206 (1962).
36. WISE, D.: Diffuse angiokeratoma (J. Fabry). In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 7, S. 743 - 749. Berlin-Heidelberg-New York 1966.
37. WITSCHEL, H., W. MEYER: Der Morbus Fabry als Beispiel einer erblichen Lipoidspeicherkrankheit. Neuere Gesichtspunkte zur Pathogenese, Klinik und Morphologie. Klin. Wschr. 46, 72 - 76 (1968).

138. WITSCHER, H., W. MEYER: Morbus Fabry. Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen eines Falles. Klin. Wschr. 46, 305 - 311 (1968).
139. YU KUANG YUAN: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Report of a case with lipoiduria. Chin. med. J. 74, 478 - 488 (1956).

ADDENDUM

- (A 1) ASCHOFF, J.: Temperaturregulation. In: GAUER, KRAMER, JUNG (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Band 2. S.43. München - Berlin - Wien 1971
- (A 2) BARD, P.: Body temperature regulation. In: MOUNTCASTLE, V.B. (Hrsg.): Medical physiology. Vol. I, S. 553 und Vol. II, S. 1839. Saint Louis 1968.
- (A 3) BAROLIN, G.S., E. SCHERZER, G. SCHNABERTH: Nicht-epileptische Anfälle im höheren Lebensalter aus nervenärztlicher Sicht. Münch. med. Wschr. 113, 792 - 802 (1971).
- (A 4) BAROLIN, G.S., E. SCHERZER, G. SCHNABERTH: Epileptische Manifestationen als Vorboten von Schlaganfällen. "Vaskuläre Präkursiv-Epilepsie". Fortschr. Neurol. Psychiatr. 39, 199 - 216 (1971).
- (A 5) CHRISTENSEN LOU, H.O.: Genetic, biochemical and clinical investigations in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). Acta Neurol. Scand. 46, Suppl. 43, p. 256 - 258 (1970).
- (A 6) CLARK, J.T.R., J. KNAACK, J.C. CRAWHALL, L.S. WOLFE: Ceramidetrihexosidosis (Fabry's disease) without skin lesions. New Engl. J. Med. 284, 233 (1971).
- (A 7) DENDEN, A.: Über die diagnostische Bedeutung der Cornea verticillata für die Erkennung des Morbus Fabry-Anderson. Klin. Mbl. Augenheilk. 156, 49 - 62 (1970).

- (A 8) DENDEN, A., A. Th. FRANCESCHETTI: Cornea verticillata: Ein Symptom des Morbus Fabry-Anderson. Ber. dtsh. ophthal. Ges. 69, 145 (1969).
- (A 9) DENDEN, A., P. EBERLE: Chromosomenanalyse beim Fabry-Anderson-Syndrom. Ber. dtsh. ophthal. Ges. 70, 462 - 467 (1970).
- (A10) EBERLE, P., A. DENDEN: Cytogenetische Untersuchungen in einer Sippe mit Morbus Fabry-Anderson (Angiokeratoma corporis diffusum universale) Arch. klin. exp. Ophthal. 179, 118 (1969).
- (A11) FRANCESCHETTI, A.T., M. PHILLIPPART, A. FRANCESCHETTI: A study of Fabry's disease. Dermatologica 138, 209 - 221 (1969).
- (A12) GOERZ, G., K.H. VOGELBERG, R. HAENSCH: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Lipoid- Thesaurismose. Arch. Derm. Forsch. 240, 394 - 403 (1971).
- (A13) GROOT DE, W.: Fabry's disease in children. Brit. J. Derm. 82, 329 - 332 (1970).
- (A14) HOFFMANN-MARTINOT, R., B. LEQUES: La maladie de Fabry chez la femme (A propos d'un cas personnel). Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphiligr. 76, 260 - 263 (1969).
- (A15) KIM, Y.K., H. HEIDRICH: Stereotaxic Hypothalamotomy in Raynaud's Disease. Symposion der Deutschen Neurovegetativen Gesellschaft. July 13 - 16th, 1972

- (A16) KINT, J.A.: Fabry's Disease: Alpha-Galactosidase Deficiency. Science 167, 1268 - 1269 (1970).
- (A17) KINT, J.A.: The Enzyme Defect in Fabry's Disease. Nature 227, 1173 (1970).
- (A18) KRIVIT, W. et al.: Generalized Accumulation of Neutral Glycosphingolipids with G_{M2} Ganglioside Accumulation in the Brain. Sandhoff's Disease (Variant of Tay-Sachs Disease). Amer. J. Med. 52, 763 - 770 (1972).
- (A19) PAPILIAN, V.V., I. GRUN: Studiul histologic si histochimic al unui caz de angiokeratoma corporis diffusum: boala Fabry. Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia vol XV, nr. 5, anul 1970, 401 - 409.
- (A20) PERRELET, A., W.G. FORSSMANN, A.T. FRANCESCHETTI et al.: A study of Fabry's disease. Dermatologica 138, 222 - 227 (1969).
- (A21) PFISTER, R., N. DRIBAN: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry (Glykolipidose). Fortschr. Med. 89, 544 - 548 (1971).
- (A22) PHILIPPART, M., L. SARLIEVE, A. MANACORDA: Urinary glycolipids in Fabry's disease. Pediatrics 43, 201 (1969).
- (A23) PILZ, H., A. DENNEN: Glykolipidausscheidung im Urin bei einer Sippe mit Fabryscher Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum). Dtsch. med. Wschr. 97, 120 - 123 (1972).

- (A24) PRILL, A.: Die neurologische Symptomatologie der akuten und chronischen Niereninsuffizienz. Berlin-Heidelberg-New York 1969.
- (A25) RESKE-NIELSEN, E., A.O. CHRISTENSEN LOU: Neuropathological studies in Fabry's disease. Acta Neurol. Scand. 46, Suppl. 43, p. 259 - 260 (1970).
- (A26) URBAINS, G., J. PEREMANS, M. PHILIPPART: Fabry's disease without skin lesions? Lancet 1967/I, 1111.
- (A27) WEINGEIST, T.A., F.C. BLODI: Fabry's Disease: Ocular Findings in a Female Carrier. A Light and Electron Microscopic Study. Arch. Ophthal. 85, 169 - 176 (1971).
- (A28) WIT, A., S.C. WANG: Temperature-sensitive neurons in preoptic/anterior hypothalamic region: effects of increasing ambient temperature. Amer. J. Physiol. 215, 1151 - 1159 (1968).

L e b e n s l a u f

Am 27. März 1944 wurde ich, Friedrich S c h w a n g -
h a r t , als Sohn des Feinmechanikermeisters Andreas
Schwanghart und dessen Ehefrau Anna, geb. Lallinger,
in München geboren.

Ich war Schüler des Realgymnasiums Gräfelfing bei
München und legte dort im Juni 1964 die Reifeprüfung
ab.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Studium der
Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität Mün-
chen. Vom Sommersemester 1965 an war ich Stipendiat
der Studienstiftung des deutschen Volkes. Im Oktober
1965 absolvierte ich in München das Vorphysikum und im
April 1967 das Physikum. Während des klinischen Studiums
arbeitete ich über ein Jahr an einem immunologischen
Thema bei Prof. Brendel am Institut für experimentelle
Chirurgie in München. Von Oktober 1968 bis März 1969
ging ich an die Medical School in Leeds (England). An-
schließend studierte ich wieder in München, wo ich im
Frühjahr 1970 auch das Staatsexamen ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der
Dermatologischen Universitätsklinik München bei Prof.
Braun-Falco, auf der chirurgischen Station des Kreis-
krankenhauses Berchtesgaden bei Dr. Schindler und an
der I. Medizinischen Klinik der Universität Kiel bei
Prof. Bernsmeier.

Am 21. September 1971 erhielt ich die Approbation als
Arzt. Seit 1.12.71 arbeite ich am Physiologischen In-
stitut der Freien Universität Berlin als wissenschaft-
licher Assistent bei Prof. Dr. H.-P. Koepchen.

Lebenslauf

Am 27. März 1907 wurde ich in Berlin geboren. Ich besuchte die Volksschule und das Gymnasium. Nach dem Abitur studierte ich Medizin an der Universität Berlin. 1927 wurde ich zum Dr. med. promoviert. Danach arbeitete ich als Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus in Berlin.

Im Jahr 1931 wurde ich zum stellvertretenden Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1934 wurde ich zum Leiter der Abteilung ernannt. 1937 wurde ich zum Professor für Innere Medizin ernannt.

Im Wintersemester 1938/39 wurde ich zum Ordinarius für Innere Medizin ernannt. 1940 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1941 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt.

Im April 1942 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1943 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1944 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt.

Im Oktober 1945 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1946 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1947 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt.

Im Jahr 1948 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1949 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1950 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt.

Im Jahr 1951 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1952 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt. 1953 wurde ich zum Leiter der Abteilung für Innere Medizin ernannt.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

